

# La cystatine C peut-elle remplacer la créatinine comme marqueur du taux de filtration glomérulaire ?

Auteur : E. Chollet-Dallon C. Stoermann-Chopard P.-Y. Martin

Numéro : 3055  
Sujet: Néphrologie

**La détermination du taux de filtration glomérulaire (TFG) est primordiale dans le dépistage et le suivi d'une insuffisance rénale chronique (IRC). La clairance à l'inuline ou les radio-isotopes représentent le gold standard mais ne peuvent être utilisés de routine. La créatinine plasmatique ainsi que la clairance mesurée et calculée sont plus simples à réaliser mais manquent de sensibilité, en particulier pour détecter une atteinte rénale précoce, en cas d'obésité, de dénutrition ou d'âge avancé. La cystatine C est une molécule produite de façon constante par les cellules nucléées, puis librement filtrée et entièrement catabolisée au niveau du tube proximal. Elle serait un meilleur marqueur du TFG dans certains groupes de patients. De plus, elle aurait un intérêt supplémentaire comme facteur prédictif de risque de mortalité, en particulier cardiovasculaire.**

## introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) 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) exprimé en ml par minute par  $1,73 \text{ m}^2$ . La sévérité de l'IRC peut être classifiée selon le niveau du TFG indépendamment de la cause : stade 1 : maladie rénale avec TFG normal ; stade 2 : maladie rénale avec TFG faiblement abaissé (90-60 ml/min) ; stade 3 : TFG modérément abaissé (60-30 ml/min) ; stade 4 : TFG sévèrement abaissé (30-15 ml/min) ; stade 5 : insuffisance rénale terminale (TFG  $\leq 15$  ml/min ou dialyse). Les conséquences de l'insuffisance rénale sont proportionnelles à sa sévérité et il est bien démontré que les atteintes, notamment cardiovasculaires, débutent précocement (TFG est  $\leq 60$  ml/min) même si, en général, les symptômes cliniques liés à l'IRC ne surviennent que plus tardivement (TFG  $\leq 30$  ml/min). Une détermination précise du TFG est donc essentielle mais il ne peut être mesuré directement. 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 (tableau 1). La clairance à l'inuline et l'utilisation de méthodes basées sur la décroissance plasmatique de radio-isotopes marqués (l'acide éthylènediamine tétra-acétique ou EDTA-Cr  $^{51}$ , l'iothalamate-I- $^{125}$ ) ou non marqués (iohexol) représentent le gold-standard en raison de leur précision. Ces procédures sont toutefois compliquées, coûteuses et donc inadéquates pour une utilisation en routine. Ces constatations ont motivé la recherche de nouveaux marqueurs plus fiables du TFG. Plusieurs molécules (b2 microglobuline, rétinol binding protein, cystatine C) ont été proposées. Le marqueur idéal est une substance endogène, librement filtrée, avec une concentration plasmatique non modifiée par des facteurs endo- ou exogènes et une variabilité inter- et intraindividuelle moindre. L'attention se porte actuellement sur la cystatine C, petite molécule semblant remplir ces critères. Dans cet article, nous allons reprendre les données de la littérature et discuter l'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale dans différents sous-groupes de patients.

**Tableau 1. Avantages et inconvénients de différentes méthodes de détermination du taux de filtration glomérulaire (TFG)**

CI = clairance de la créatinine (ml/min); Pcréat = créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol/l}$ ); Ucréat = créat urinaire; Uvol = volume urinaire (ml); poids = poids (kg); temps = temps (minutes); taille = taille (cm); MDRD = Modification of Diet in Renal Disease.

Méthodes	Avantages	Inconvénients
Marqueurs exogènes Inuline, $^{125}\text{I}$ -Iothalamate, $\text{Cr}^{51}$ -EDTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gold standard</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onéreux</li> <li>• Complexes à effectuer</li> </ul>
Créatinine plasmatique Norme: 35-88 $\mu\text{mol/l}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simple à réaliser</li> <li>• Peu coûteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépend de la masse musculaire</li> <li>• Surestimation du TFG car sécrétion tubulaire de créatinine (augmente en cas d'IRC)</li> <li>• Influencée par l'alimentation</li> <li>• Interactions médicamenteuses                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- cimétidine (Tagamet R<sup>®</sup>), triméthoprim (Bactrim<sup>®</sup>) inhibent la sécrétion tubulaire de créatinine</li> <li>- céfoxitine (Mefoxitin<sup>®</sup>), flucytosine (Ancotil<sup>®</sup>), acide ascorbique (vitamine C), acide acéto-acétique en cas d'acidocétose interfèrent avec le dosage de créatinine en l'augmentant</li> </ul> </li> </ul>
Clairance urinaire mesurée sur la base d'une récolte urinaire de 24 h $\text{CI} = (\text{Ucréat} \times \text{Uvol}) / \text{T} \times \text{Pcréat}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu coûteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recueil des urines souvent imprécis</li> <li>• Limitations liées à la sécrétion tubulaire</li> </ul>
Moyenne de la clairance de l'urée et de la créatinine $\text{CI} = (\text{Cl. Créat} + \text{Cl. Urée}) / 2$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu coûteuse</li> <li>• Plus précise que la clairance de la créatinine seule en IR (TFG &lt; 30 ml/min) (sécrétion tubulaire de créatinine contrebalancée réabsorption tubulaire de l'urée)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recueil des urines souvent imprécis</li> </ul>
Formule de Cockcroft et Gault H : $\text{CI} = 1,23 \times (\text{poids} \times (140 - \text{âge}) / \text{Pcréat})$ F : $\text{CI} = 1,03 \times (\text{poids} \times (140 - \text{âge}) / \text{Pcréat})$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simple à réaliser</li> <li>• Absence de recueil urinaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non validée en cas d'obésité, de dénutrition ou chez le sujet très âgé</li> </ul>
Formule de Schwartz $\text{CI} = \text{K} \times \text{taille} / \text{Pcréat}$ K = 29 (nouveau-nés), 40 (nourrissons); 49 (enfants jusqu'à 12 ans); 53 (filles de 12 à 21 ans), 62 (garçons de 12 à 21 ans)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu coûteuse</li> <li>• Utilisé en pédiatrie</li> </ul>	
Formule de Levey, MDRD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus précise en cas de TFG &lt; 30 ml/min</li> <li>• Tient compte de l'alimentation et de la race</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcul complexe nécessitant le dosage de l'albumine et de l'urée</li> </ul>

## la 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.<sup>1</sup> La cystatine C est synthétisée et sécrétée de façon constante par toutes les cellules nucléées du corps (tableau 2). Le gène codant pour la protéine fait partie des gènes de ménage ou housekeeping gene, dont l'expression est continue. La production de la cystatine C est peu influencée par le sexe, la masse musculaire, l'âge, ou le régime alimentaire.<sup>2</sup> Son dosage sanguin ne varie pas au cours du nyctémère.<sup>3</sup> Son faible poids moléculaire ainsi que sa charge positive lui permettent d'être librement filtrée au niveau de la membrane glomérulaire. Elle est ensuite réabsorbée puis entièrement catabolisée par les cellules du tube contourné proximal, sans sécrétion ni réabsorption de la forme intacte. La concentration plasmatique de la cystatine C semble dépendre principalement du TFG<sup>4</sup> mais il est néanmoins possible que des variations de production influencent sa concentration. En effet, une étude a récemment évoqué une possible modification de la production de la cystatine C par la fonction thyroïdienne<sup>5,6</sup> (augmentation en cas d'hyperthyroïdie, diminution en cas d'hypothyroïdie) et par de multiples autres facteurs (inflammation, tabac, etc.).<sup>6</sup> La concentration urinaire de cystatine C est très faible, excepté en cas d'atteinte tubulaire proximale. Elle ne peut toutefois pas être utilisée comme marqueur urinaire d'une tubulopathie (molécule instable dans les urines).

Les méthodes de mesure de la cystatine C se sont progressivement améliorées (plus précises, rapides et automatisées). Actuellement, le dosage de cette molécule se fait par la technique PETIA (Particle-enhanced turbidimetric immunoassay) ou PENIA (Particle-enhanced nephelometric immunoassay). A l'Hôpital cantonal universitaire de Genève, on utilise la technique de néphélogéométrie (PENIA) et le dosage de la cystatine C coûte CHF 18. (la mesure de la créatinine plasmatique revient à CHF 9.). Il existe des interférences avec la technique PETIA (sous-estimation de la cystatine C en cas de bilirubine L 100 mg/l ou de triglycérides L 15g/l).<sup>7,8</sup> Par contre, il n'y a pas d'interférences décrites avec la méthode PENIA. La calibration n'est cependant pas encore standardisée et cette méthode n'est pas disponible sur la plupart des analyseurs automatiques. Les valeurs de référence de la cystatine C sont les suivantes : 0,70-1,21 mg/l (avant 50 ans) et 0,84-1,55 mg/l (après 50 ans) mais celles-ci ne sont pas encore standardisées. Finalement, il n'existe pas encore d'équations validées permettant d'estimer le TFG à partir d'une valeur déterminée de cystatine C.

## Tableau 2. Caractéristiques de la cystatine C

- Polypeptide non glycosylé appartenant à la famille des inhibiteurs de la cystéine-protéinase
- Composée de 122 acides aminés
- Produite de façon constante par les cellules nucléées du corps
- Librement filtrée par les glomérules, non sécrétée par les tubules
- Valeurs sériques stables : 0,70-1,21mg/l (de 1 à 50 ans)  
0,84-1,55 mg/l (> 50 ans)

### études cliniques

La revue de la littérature identifie de nombreuses études comparant la cystatine C et la créatinine plasmatique comme marqueurs du TFG. Pour la plupart d'entre elles, les résultats doivent être considérés avec prudence (petit échantillonnage de patients, mesure de la cystatine C non faite par néphélométrie, méthodes de détermination du TFG autres que celles acceptées comme référence).<sup>9-13</sup> Si l'on considère seulement les études comparant la cystatine C plasmatique à des mesures de référence du TFG et utilisant des analyses statistiques optimales, on retrouve des résultats contradictoires. En effet, certains auteurs démontrent une supériorité de la cystatine C par rapport à la créatinine plasmatique dans l'évaluation du TFG,<sup>14-16</sup> différence non retrouvée dans d'autres études.<sup>17-19</sup> La comparaison entre les différentes études est difficile en raison de méthodologies variables. Une méta-analyse publiée récemment a repris les données de 65 articles utilisant des méthodes de référence reconnues (inuline, radio-isotopes) pour évaluer le TFG et des analyses statistiques adéquates (aire sous la courbe des courbes de réflexe d'orientation conditionné (R.O.C.)). Les résultats montrent une supériorité significative de la cystatine C comme marqueur du TFG par rapport à la créatinine plasmatique.<sup>20</sup> Dans ce qui suit, nous allons reprendre différentes études en fonction de la sous-population étudiée.

### Patients cirrhotiques

Le dosage de la créatinine plasmatique et la mesure de la clairance de la créatinine ne sont pas un bon reflet du TFG chez les cirrhotiques. En effet, il existe fréquemment une amyotrophie marquée dans cette population et la présence d'une hyperbilirubinémie peut interférer avec le dosage de la créatinine. Un défaut de conversion de la créatine en créatinine par le foie peut encore accentuer l'imprécision des mesures basées sur la créatinine. Plusieurs études ont montré que la mesure de la cystatine C est significativement meilleure par rapport à la créatinine.<sup>21-24</sup> L'utilisation de la cystatine C pourrait être un marqueur plus précis et facile à réaliser chez les patients cirrhotiques.

### Greffés rénaux

Plusieurs études ont été faites chez les transplantés pour déterminer l'utilité de la cystatine C dans l'évaluation de la reprise de fonction en postopératoire immédiat ou pour diagnostiquer une insuffisance rénale du greffon. Certains résultats parlent en faveur de la supériorité de la cystatine C alors que d'autres ne retrouvent pas cette différence. La cystatine C semble sous-estimer la valeur du TFG chez les transplantés.<sup>25,26</sup> Les résultats pourraient être faussés par différents paramètres (formation de macromolécules non filtrées entre la cystatine C et les immunoglobulines,<sup>25</sup> possible augmentation de la production de la cystatine C par les corticoïdes,<sup>27</sup> interférence du dosage de cystatine C avec certains immunosuppresseurs, etc.). Il est donc important de tenir compte d'une éventuelle corticothérapie dans l'interprétation des taux de cystatine C chez ce type de patients et de nouvelles études seront nécessaires avant d'obtenir des conclusions définitives.

### Insuffisance rénale chronique

Comme le dosage de la créatinine sérique surestime le TFG en raison d'une sécrétion de la créatinine par les cellules tubulaires, la créatinine plasmatique n'est pas suffisamment sensible pour détecter les IRC débutantes de diverses origines (hypertension, diabète, etc.), contrairement à la cystatine C. En effet, le taux de cystatine C commence à s'élever pour un taux de filtration glomérulaire inférieur à 88 ml/min/1,73m<sup>2</sup> tandis que le taux de créatinine ne devient pathologique que lorsque le GFR chute en dessous de 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>28</sup>

### Insuffisance rénale aiguë

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.<sup>29</sup>

Cystatine C : davantage qu'un marqueur du taux de filtration glomérulaire (TFG) ?

Une étude récemment parue dans le New England Journal of Medicine <sup>30</sup> 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. Comme cette étude de cohorte ne mesurait pas le TFG par une méthode de référence (gold standard), il n'est pas possible de conclure avec certitude que la plus grande efficacité de la cystatine C sur la créatinine est liée à l'estimation du TFG. En d'autres termes, la cystatine C est un marqueur du risque cardiovasculaire chez la personne âgée qui pourrait être indépendant du TFG. Cette constatation ouvrirait néanmoins des perspectives intéressantes concernant la stratification du risque cardiovasculaire.

## conclusion

La cystatine C apparaît être un meilleur indicateur du TFG que la créatinine, principalement en cas d'insuffisance rénale débutante. 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. L'utilisation de la cystatine C n'est actuellement justifiée que dans certaines situations : dépistage d'une atteinte rénale précoce, patients très âgés (L 80 ans), cirrhotiques, obèses, dénutris. En l'attente d'études à plus grande échelle, la cystatine C ne peut remplacer le dosage de la créatinine.

**Bibliographie** : 1 Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C. Br J Biomed Sci 2000;57:323-9. 2 Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious disease with high C-reactive protein levels. Scand J Clin Lab Invest 2001;61:333-5. 3 Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-four hour variations of cystatine C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. Clin Chim Acta 2000;291:89-95. 4 Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatine C and creatinine in urine. Clin Chim Acta 2002;323:121-8. 5 Fricker M, Wiesli P, Brändle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. Kidney Int 2003; 63:1944-7. 6 Knight E, Verhave J, Spiegelman D, 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. 7 Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than creatinine for glomerular filtration rate. Clin Chem 1994;40:1921-6. 8 Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay : A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int 199;47:312-8. 9 Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. Nephron 2002;91:13-20. 10 Meier P, Froidevaux C, Dayer E, Blanc E. Cystatin C concentration and glomerular filtration rate. Lancet 2001;357:634-5. 11 Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, Yavuz Y, Karaca L. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. Clin Chim Acta 2001;311:81-9. 12 Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C : Use in cancer patients before and during chemotherapy. Clin Chem 2000;46:193-7. 13 Herget-Rosenthal S, Trabold S, Huesing J, et al. Cystatin C - an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation ? Transplant Int 2000; 13:285-9. 14 Tan GD, Lewis AV, James TJ, et al. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes : Reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. Diabetes Care 2002;25:2004-9. 15 Randers E, Erlandsen EJ, Pederson OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. Clin Nephrol 2000; 54:203-9. 16 Mussap M, Dalla VM, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than the creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetics patients. Kidney Int 2002;61:1453-61. 17 Van Den Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH. Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old old. J Am Geriatr Soc 2002;50: 1278-82. 18 Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B. Cystatin C is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes. Am J Kidney Dis 2001;38:310-6. 19 Schuck O, Gottfriedova H, Maly J, et al. Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. Liver Transpl 2002;8:594-9. 20 \*\* Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function : A meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002;40:221-6. 21 Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, et al. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. Clin Chem 2000;46:712-5. 22 Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, Yavuz Y, Karaca L. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. Clin Chim Acta 2001;25:311: 81-9. 23 Gerbes AL, Gulberg V, Bilzer M, Vogeser M. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver. Gut 2002; 50:106-10. 24 Randers E, Ivarsen P, Erlandsen EJ, et al. Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis. Scand J Clin Lab Invest 2002;62:129-34. 25 Bokenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, et al. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. Clin Chem 1999;45:1866-8. 26 Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, et al. Plasma cystatine C is superior to 24-h créatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. Clin Chem 2000;46:1206-7. 27 Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoids immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. Clin Chem 2001;47:2055-9. 28 Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatine C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. Am J Kidney Dis 2000;36:29-34. 29 Herguert-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int 2004;66:1115-22. 30 \*\* Shlipak M, Sarnak M, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med 2005;42:2049-60. \* à lire \*\* à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse

[www.medhyg.ch](http://www.medhyg.ch)

L'adresse de cet article est :

[www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=31090](http://www.medhyg.ch/formation/article.php3?sid=31090)