

CYSTATINE C

DEFINITION

La cystatine C est une petite protéine appartenant à la superfamille des cystatines (S, SN, SA). Les cystatines sont des protéines inhibitrices des cystéine-protéases. La cystatine C est produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme à un débit constant et est librement filtrée par le glomérule rénal. Elle est ensuite réabsorbée et catabolisée par les cellules tubulaires proximales. Sa concentration plasmatique ou sérique ne dépend que du débit de filtration glomérulaire ; contrairement à la créatinine, elle n'est pas influencée par le sexe, l'âge, la masse musculaire ou le régime alimentaire.

Synonyme : post-gamma globuline (ancienne dénomination).

BIOPATHOLOGIE

La cystatine C inhibe les cystéine-protéases, notamment les cathepsines B, H et L. Elle intervient dans l'homéostasie protéique, en particulier au niveau du cerveau.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est défini par la clairance d'une substance transportée par le plasma, métabolisée uniquement au niveau du rein et filtrée librement à travers la membrane glomérulaire. Si la clairance de l'inuline est la référence pour estimer le DFG, la fonction rénale est en pratique le plus souvent évaluée par le dosage de la créatinine plasmatique, de réalisation beaucoup plus aisée, et l'estimation de sa clairance. Toutefois, la créatinine est en partie sécrétée par les cellules tubulaires rénales ce qui conduit à une surestimation du DFG ; elle est en outre influencée par la masse musculaire, varie en fonction du sexe et de l'âge et est l'objet de nombreuses interférences de dosage, notamment médicamenteuses.

La cystatine C a été proposée depuis quelques années comme marqueur alternatif de la créatinine pour estimer le DFG. Elle présente l'avantage d'être indépendante du sexe, de l'âge (entre 1 et 50 ans), du régime alimentaire ou de la masse musculaire et semble être un marqueur plus sensible pour détecter une altération débutante de la fonction rénale. Elle augmente 8 à 12 h après l'agression, lorsque se développe une insuffisance rénale aiguë (IRA), 24 à 48 h avant l'augmentation de la créatinine. Sa concentration plasmatique/sérique est mieux corrélée aux valeurs de DFG estimées par la clairance de l'inuline et sa clairance plasmatique rénale est identique à celle du $^{51}\text{CrEDTA}$, marqueur de référence. En pratique, ses performances sont comparables à celles de la clairance de la créatinine

(de réalisation peu aisée, nécessitant le recueil des urines de 24 heures) et supérieures à celles de la créatinine sérique : en effet, elle détecte les diminutions de $\text{DFG} < 72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, tandis que la créatininémie peut rester dans les limites de la normale pour un DFG compris entre 70 et 40 ml/min/1,73 m^2 .

Par ailleurs, comme elle est en grande partie catabolisée par les cellules tubulaires proximales rénales, elle serait, dans les urines, un meilleur marqueur du fonctionnement tubulaire que la bêta-2 microglobuline ou l'alpha1-microglobuline.

Enfin, elle semble être un marqueur de risque cardiovasculaire : des valeurs élevées de cystatine C plasmatiques sont significativement et étroitement associées à l'évolution cardiovasculaire des patients dans différentes situations pathologiques.

La cystatine C pourrait aussi être utilisée, associée à la créatininémie, dans une équation complexe récemment proposée par le CKD-EPI (Inker LA et al, 2012).

INDICATIONS DU DOSAGE

- Évaluation du débit de filtration glomérulaire pour la détection d'une insuffisance rénale. En raison de son coût plus élevé que celui de la créatinine, son dosage n'est actuellement utilisé qu'en seconde intention, essentiellement dans les situations suivantes :
 - lorsqu'une estimation fine de la fonction rénale est nécessaire (recherche d'une altération débutante, par exemple au cours du diabète), en pédiatrie, chez la femme enceinte ou après transplantation rénale, ou comme marqueur précoce, en cas d'IRA,
 - chez les sujets dont la masse musculaire est diminuée : enfants, patients cirrhotiques, personnes âgées et/ou dénutries,
 - en cas d'interférence de dosage avec la créatinine (évoquée ou reconnue).
- Marqueur de la fonction rénale tubulaire proximale : intérêt potentiel du dosage de la cystatine C urinaire au cours des tubulopathies.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement corticoïde oral ? Les traitements corticoïdes des patients transplantés et asthmatiques augmentent la concentration plasmatique/sérique de cystatine C de manière dose dépendante.

METHODES DE DOSAGE

Immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie.

Elles peuvent varier légèrement selon les techniques de dosage et les laboratoires. A titre indicatif, entre 1 et 50 ans : 0,5 à 1 mg/l.

VALEURS DE REFERENCE

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les concentrations plasmatiques/sériques de cystatine C sont plus élevées chez l'enfant avant l'âge de 1 an et elles augmentent légèrement chez le sujet âgé.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

■ Au cours de l'insuffisance rénale :

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

Performances comparées entre créatinine et cystatine C pour le diagnostic d'insuffisance rénale

	Créatinine	Cystatine C
Sensibilité	83 %	97 %
Spécificité	89 %	65 %
Valeur prédictive négative	87 %	96 %
Variations physiopathologiques	Masse musculaire, régime alimentaire, âge	Corticoïdes, mélanome, HIV
Interférences analytiques	Bilirubine, hémolyse, lipémie, médicaments	Facteur rhumatoïde
Valeurs de référence	Selon sexe et âge	Indépendante du sexe et de l'âge entre 1 et 50 ans.

■ Après transplantation rénale :

La concentration plasmatique/sérique de la cystatine C diminue plus rapidement que celle de la créatinine et reflète la reprise de la fonction rénale ; toutefois, son élévation n'est pas plus précoce en cas de rejet. Au long cours, les patients greffés conservent des valeurs de cystatine C plasmatique/sérique plus élevées que les non-greffés, même en cas de succès de la greffe (peut-être en relation avec le traitement glucocorticoïde).

■ Autres situations pathologiques :

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

POUR EN SAVOIR PLUS

- Le Bricon T., *Cystatine C*, Encycl Med Biol, Elsevier, Paris, 2003.
- Achard J.M., Fournier A., *Néphrologie*. In: Kamoun P., Fréjaville J.P., Guide des examens de laboratoires, 4^e Éd. Médecine-Sciences, Flammarion, Éd. Paris, 2002 :1032.
- Taglieri N., Koenig W., Kaski J.C., *Cystatine C et risque cardiovasculaire*, Ann Biol Clin 2010; 68: 517-29.
- Inker LA et al, *Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*, N Engl J Med 2012; 367: 20-29.