

L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale

P. Delanaye¹, J.-P. Chapelle², J. Gielen², J. M. Krzesinski¹ et G. Rorive¹

¹Service de néphrologie; ²Service de biologie clinique, CHU, Sart Tilman, Liège

Résumé • Summary

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. Vu la difficulté de la récolte des urines, différentes formules utilisant la concentration plasmatique de la créatinine ont été proposées. Cette approche manque cependant de sensibilité et n'est pas applicable dans les situations extrêmes (obésité, amyotrophie, etc.). La cystatine C, produite de manière constante par les cellules nucléées de l'organisme, est librement filtrée au niveau glomérulaire puis entièrement catabolisée au niveau du tube proximal. Son dosage plasmatique permet dès lors d'estimer le DFG. Les données de la littérature permettent de conclure que cette méthode est au moins un aussi bon marqueur du DFG que la concentration plasmatique de créatinine. Elle est moins sensible aux variations liées à la masse corporelle. La mesure de ce paramètre paraît plus sensible pour détecter une diminution du DFG. Des valeurs de référence sont actuellement disponibles pour les deux méthodes de mesure qui existent. Le dosage plasmatique de la cystatine C est cependant plus coûteux que celui de la créatinine. En l'absence de bénéfice fondamental, ceci explique le succès relatif de son utilisation clinique.

Mots-clés: Créatinine sérique – Cystatine C – Clairance de créatinine – Cockcroft.

Glomerular filtration rate (GFR) is the best indicator of renal function. GFR is usually estimated by serum creatinine or the creatinine clearance calculated on urine collected over 24 hours or with the Cockcroft formula. These methods are however limited. Serum creatinine has a very poor sensitivity and urine collection is difficult. Cystatin C is a protease inhibitor produced in a constant manner by nucleated cells. This molecule is freely filtrated by the glomerule and quite completely catabolized in the proximal tubules. Its plasmatic concentration might thus be used to estimate GFR. Presently available data allow to conclude that plasmatic cystatin C is at least as good as serum creatinine to estimate GFR. It is less sensible to changes in body mass. Its determination appears more sensitive to detect early mild changes in GFR. Reference values are presently available for the different methods of determination. Cystatin C plasma level determination is more expensive than routine creatinine plasma determination. In the absence of very significant advantages, this might explain its limited use in daily clinical practice.

Key words: Seric creatinine – Cystatin C – Creatinine clearance – Cockcroft.

● Abréviations

IR: Insuffisance rénale
DFG: Débit de filtration glomérulaire rénale
CC: Cystatine C
EDTA: Ethylenediaminetetra-acetic acid
DTPA: Diethylenethiaminepenta-acetic acid

MDRD: Modification of diet in renal disease
BSA: Body surface area
PETIA: Particle enhanced turbidimetric immunoassay
PENIA: Particle enhanced nephelometric immunoassay

■ Introduction

La symptomatologie subjective autant que l'examen clinique ne permettent généralement pas de dépister une néphropathie chronique.¹ Le diagnostic repose donc essentiellement sur la biologie clinique et plus particulièrement la mesure de la filtration glomérulaire (DFG pour débit de filtration glomérulaire). Celle-ci, en pratique quotidienne, est réalisée soit par la très classique détermination de la clairance de créatinine impliquant la récolte

d'urines sur une période de temps donnée (habituellement 24 heures), soit par l'utilisation de formules permettant d'estimer ce paramètre à partir de la seule concentration sérique de créatinine (formule de Cockcroft ou du MDRD pour l'adulte et formule de Schwartz pour les enfants) (tableau I).

Ces approches ont cependant leurs limites. La concentration sérique de créatinine varie avec la masse musculaire du patient et son dosage est sujet à interférences (tableau II). La récolte des urines de 24 heures est souvent aléatoire.²⁻¹¹

Tableau I : Formules utilisées en néphrologie.

Nom de la formule	Utilité de la formule	Références	Formule
Dubois	Estimation de la surface corporelle (BSA)	111	$(\text{poids en kg})^{0,54} \times (\text{taille en cm})^{0,4} \times 0,02$
Cockcroft	Estimation du DFG chez l'adulte	4	$(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg} / (72 \times \text{créatinine en mg/dl})$ multiplié par 1,73/BSA, multiplié par 0,85 si femme
MDRD	Estimation du DFG chez l'adulte	6	$170 \times (\text{créatinine en mg/dl})^{-0,999} \times (\text{âge})^{-0,176} \times (\text{urée en mg/dl} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albumine en g/dl})^{0,318}$, multiplié par 0,762 si femme, multiplié par 1,18 si race noire
MDRD simplifié	Estimation du DFG chez l'adulte	2	$186 \times (\text{créatinine en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203}$, multiplié par 0,742 si femme, multiplié par 1,210 si race noire
Schwartz	Estimation du DFG chez l'enfant à partir de 2 ans	10	$0,55 \times (\text{taille en cm}) / (\text{créatinine en mg/dl})$

Tableau II : Limitations de la créatinine plasmatique et de la clairance de créatinine pour l'évaluation du DFG.

Sécrétion tubulaire de créatinine <ul style="list-style-type: none"> • Responsable d'une surestimation du DFG de 10 à 40%⁵⁴ • La cimétidine peut inhiber, en partie, cette sécrétion^{3,112,113} • Le fénofibrate augmente l'excrétion urinaire de créatinine¹¹⁴
Production de créatinine variable selon la masse musculaire <ul style="list-style-type: none"> • DFG surestimé si masse musculaire basse (par exemple chez les anorexiques) • DFG sous-estimé si masse musculaire importante (par exemple chez un culturiste)^{2,3}
Interactions selon la technique de mesure de la créatinine <ul style="list-style-type: none"> • Méthode de Jaffé : interférences avec le glucose, les protéines, l'acide urique, la bilirubine, certaines céphalosporines, etc. • Méthodes enzymatiques : interférences moins nombreuses (avec la flucytosine par exemple)^{2,3}
Influence des prises de repas sur la créatinine sérique et ce indépendamment du fait que le DFG varie également avec les repas¹⁵
Dégradation de la créatinine par les bactéries du tube digestif en cas d'IR avancée^{2,116}
Imprécision dans la récolte des urines de 24 heures <ul style="list-style-type: none"> • Variation de 3 à 14% dans une population entraînée • Variation jusqu'à 70% dans une population non entraînée^{2,3,54,117}

À côté de la clairance d'inuline, technique de référence mais de réalisation difficile,^{3,12} d'autres méthodes existent qui sont basées sur la décroissance plasmatique de molécules marquées comme l'EDTA-Cr⁵¹, l'iothalamate-I¹²⁵ et le DTPA-Tc⁹⁹ en médecine nucléaire^{2,3,13} et l'iohexol ou l'iothalamate en biologie clinique.^{2,3,14-17} Ces procédures sont cependant lourdes, coûteuses et donc d'utilisation limitée en pratique clinique quotidienne. Par contre, leur usage en recherche clinique comme marqueur de référence du DFG reste fondamental.

La recherche de nouveaux marqueurs plasmatiques est motivée par ce constat d'insuffisance de la créatinine sérique dans l'évaluation du DFG, en particulier dans les formes débutantes d'atteinte rénale et chez les patients présentant des variations importantes de leur constitution corporelle (obésité, amyotrophie, etc.).

■ La cystatine C : un nouveau marqueur du DFG ?

● Bases physiologiques, techniques de mesure et premières études cliniques

La cystatine C (anciennement appelée gamma-trace ou post-gamma globuline) 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.²⁰ 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.^{22,23}

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.²⁴⁻²⁶ Il n'existe pas de variation nyctémérale de la concentration sanguine de cystatine C²⁷ dont la production n'est pas influencée par l'inflammation.²⁸

Le poids moléculaire et la charge positive de la molécule font qu'elle est librement filtrée au niveau glomérulaire. Elle est ensuite 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.^{23,25,29-31}

La cystatine C est particulièrement stable dans les échantillons plasmatiques. Ceux-ci peuvent être conservés de deux à sept 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.^{29,31-35}

Les premières études, réalisées par Grubb en 1985^{36,37} ont montré que la cystatine C sanguine était aussi bien corrélée au

DFG déterminée par la technique du EDTA-Cr⁵¹ que la créatinine sérique. Le dosage de la cystatine C était alors mesuré par immunodiffusion radiale, technique assez lourde (*enzyme amplified single radial immunodiffusion*). Par la suite, d'autres auteurs ont développé différentes techniques de mesure de cystatine C, basées sur des réactions immunologiques de type ELISA précises, mais mal adaptées à un dosage en routine.³⁸⁻⁴³

En 1994, la mesure de la cystatine C par la technique PETIA (*particle enhanced turbidimetric immunoassay*) se révélait précise et surtout plus reproductible et rapide (7 minutes). L'automatisation de la méthode permet des dosages répétés et relativement peu coûteux (trois fois le prix d'un dosage de créatinine sérique par la méthode de Jaffé).^{44,45}

Il existe quelques interférences. Kyhse-Andersen⁴⁴ décrit une discrète (- de 10%) sous-évaluation de la cystatine C si la bilirubine dépasse 100 mg/l et Newman⁴⁶ observe également une diminution si les triglycérides dépassent 15 g/l. De récentes améliorations ont été apportées à la technique afin d'en augmenter encore la précision et de limiter ces interférences.^{47,48}

En 1997, Finney³³ utilise la technique PENIA (*particle enhanced nephelometric immunoassay*) aussi pratiquée en routine quotidienne que la précédente avec des performances identiques voire légèrement supérieures. Aucune interférence dans le dosage de la cystatine C par cette méthode n'a été décrite à ce jour.^{32-34,49}

Keevil⁵⁰ a étudié chez douze patients la variabilité intra- et inter-individuelle de la mesure de la cystatine C par PETIA. S'il retrouve une variabilité inter-individuelle très basse suggérant que le dosage peut être utile pour la détection de patients insuffisants rénaux dans une population donnée, ces auteurs décrivent une variabilité intra-individuelle plus élevée pour la cystatine C que pour la créatinine. Chez un patient pour qui un suivi de fonction rénale est recommandé, ces auteurs pensent que le dosage de la créatinine sérique est plus discriminant que celui de la cystatine C. Cependant, cette étude est l'objet de critiques notamment à propos du petit nombre de patients étudiés. Pour certains auteurs, cette variabilité intra-individuelle plus élevée pour la cystatine C n'est que le reflet de la variabilité du DFG lui-même.⁵¹ Enfin, Lewis⁵² affirme, au contraire, que la variabilité intra-individuelle de la cystatine C est moindre que celle de la créatinine. D'autres études semblent donc nécessaires pour trancher ce débat.

La première étude clinique, utilisant les nouvelles techniques de mesure (PETIA en l'occurrence), a été publiée par l'équipe de Grubb⁴⁴ en 1994. Elle portait sur 51 patients dont le DFG était mesuré par la méthode à l'iohexol. Parmi ces 51 patients, 21 présentaient une diminution du DFG. Ces auteurs retrouvent une corrélation avec le DFG significativement meilleure pour la cystatine C ($r = 0,87$) que pour la créatinine sérique ($r = 0,71$). L'étude de l'aire sous la courbe des courbes ROC (receiver operating characteristic (ROC) plot area under the curve) est un outil graphique construit à partir de l'observation de l'évolution de la spécificité et de la sensibilité d'un paramètre par rapport à une référence. Ces analyses statistiques restent indispensables pour montrer, par exemple, la supériorité d'un marqueur biologique sur un autre. Dans cette toute première étude, les aires sous les courbes étaient significativement meilleures pour la cystatine C que pour la créatinine sérique ($p < 0,001$), démontrant ainsi de meilleures sensibilités et spécificités.

Les études cliniques concernant la cystatine C allaient ensuite se succéder.

● Etudes cliniques

De nombreuses études comparant la cystatine C et la créatinine sanguine réalisées chez des adultes doivent être analysées avec prudence soit parce que la méthode de mesure du DFG n'est pas une méthode de référence (par exemple, formule de Cockcroft ou clairance de créatinine sur urines de 24 heures ou de 2 heures), soit parce que la méthode statistique utilisée est discutable, soit parce que l'échantillon étudié est trop petit.^{46,53,60-66,76-78,82,99,106,118-126}

Parmi ces études, l'étude de Vinge⁵³ se distingue. Ces auteurs ont, en fait, mesuré la masse maigre (par absorptiométrie) de leurs sujets sains (DFG normal) et ils ont confirmé que la cystatine C, contrairement à la créatinine sérique, n'était pas corrélée à la masse maigre, autrement dit la masse musculaire. La mesure de cystatine C pourrait donc être intéressante chez les patients dont la masse musculaire est soit particulièrement basse ou élevée, soit varie rapidement sur une courte période.

Pour tous les auteurs, la mesure de la concentration plasmatique de la cystatine C est au moins aussi performante que la créatininémie dans l'estimation du DFG. La majorité de ces études montre même une supériorité de la cystatine C.

Les tableaux III et IV reprennent les études qui comparent la signification de la concentration plasmatique de cystatine C à des méthodes de référence non discutables et qui utilisent des analyses statistiques optimales. Le tableau III reprend les études montrant une supériorité de la cystatine C sur la créatinine sanguine. Le tableau IV représente les études où la cystatine C n'a pas démontré d'avantages sur la créatinine sérique. Les études ne démontrant aucune supériorité de la cystatine C sur la créatinine sérique sont plus nombreuses, mais les populations étudiées, les techniques de mesure, les valeurs de DFG considérées comme normales sont différentes, ce qui rend les comparaisons directes difficiles.

Pour cette raison, il est intéressant d'examiner ces différentes études en fonction de la sous-population étudiée.

Insuffisants rénaux chroniques divers et diabétiques

On sait que la surestimation du DFG estimé à partir de la créatinine sérique est d'autant plus importante que la fonction rénale est altérée.^{1-3,54} Les études disponibles à ce jour ne permettent pas de conclure définitivement sur le fait que la cystatine C soit supérieure chez ce type de patient. Plusieurs articles plaident cependant dans ce sens.⁵⁵⁻⁵⁹

Greffés rénaux

Le diagnostic précoce d'une altération du DFG, suggérant la possibilité d'un rejet aigu, est un élément essentiel dans le suivi d'un patient porteur d'un transplant rénal. Ce suivi est particulièrement important dans les premières semaines après la transplantation.

La première étude chez les greffés rénaux, réalisée par Plebani,⁶⁰ montrait une supériorité (par méthode des courbes ROC) de la détermination de la concentration plasmatique de la cystatine C sur la créatinine sérique, la clairance d'inuline étant utilisée comme référence. Cependant, le nombre de patients étudiés était peu important ($n = 12$) et des sujets pédiatriques étaient également inclus. Par la suite, Risch retrouve également un avantage significatif pour la cystatine C.⁵¹ Le Bricon⁶¹ qui utilise une

Tableau III: Etudes cliniques démontrant une supériorité de la cystatine C sur la créatinine sérique dans l'évaluation du DFG.

Auteurs	Références	Nombre de patients	Méthode de mesure de cystatine C	Méthode de mesure de créatinine sérique	DFG : Référence	Patients étudiés	Méthode statistique	Résultats cystatine C	Résultats créatinine sérique	Différence significative ?
Hayashi	56	26	PENIA	?	Clairance inuline	Glomérulonéphrite chronique avec DFG entre 40 et 70 ml/min	Corrélation ROC	0,870 ?	? ?	? Oui
Harmoinen	57	47	PETIA	Enzymatique	EDTA-Cr51	Patients diabétiques de type 2, 12 avec DFG inférieur à 80 ml/min	Corrélation ROC	0,774 0,9881	0,556 0,8595	? Oui
Risch	51	30	PETIA	Jaffé	Clairance iothalamate	Greffés rénaux stables après 18 à 126 mois, DFG entre 10 et 70 ml/min (limites normales à 60 ml/min)	Corrélation ROC	0,83 ?	0,67 ?	Oui Oui
Randers	58	45	PENIA	Enzymatique	DTPA-Tc 99	IRC divers, 26 avec DFG inférieur à 80 ml/min. Pas de greffés rénaux. Pas de corticoïdes.	Corrélation ROC	0,87 0,996	0,77 0,899	Non Oui
Mussap	59	52	PENIA	Enzymatique	EDTA-Cr51	Patients diabétiques de type 2, 28 avec DFG inférieur à 80 ml/min	Corrélation ROC	0,84 0,954	0,65 0,812	Non Oui
Tan	55	40	PETIA	Enzymatique	Clairance iohexol	Patients diabétiques de type 1, créatinémie normale	Corrélation Bland Altman	-0,80	-0,54	Oui Oui

Tableau IV: Etudes cliniques en défaveur d'une supériorité de la cystatine C sur la créatinine sérique dans l'évaluation du DFG.

Auteurs	Références	Nombre de patients	Méthode de mesure de cystatine C	Méthode de mesure de créatinine sérique	DFG : Référence	Patients étudiés	Méthode statistique	Résultats cystatine C	Résultats créatinine sérique	Différence significative ?
Randers	81	76	PETIA	Enzymatique	DTPA-Tc 99	IRC divers, 50 avec DFG inférieur à 80 ml/min. Pas de greffés rénaux. Pas de corticoïdes	Corrélation ROC	0,91 0,9665	0,89 0,9554	Non Non
Coll	127	51	PENIA	?	1 125 iothalamate	IRC divers, tous avec DFG inférieur à 84 ml/min	Corrélation ROC Faux négatif	0,77 ? 2	0,73 ? 0	Non Non ?
Chantrel	128	140	PENIA	Jaffé	Clairance inuline	161 échantillons analysés. Patients sains et IRC divers. 75 échantillons avec DFG inférieur à 90 ml/min	Corrélation ROC	0,70 0,878	0,74 0,881	Non Non
Donadio	129	110	PENIA	?	DTPA-Tc 99	IRC divers, 71 avec DFG inférieur à 80 ml/min	Corrélation ROC	0,651 0,775	0,648 0,783	Non Non
Oddoze	130	49	PENIA	Jaffé	EDTA-Cr51	Patients diabétiques, 15 de type 1, 20 sous insuline. 25 avec DFG inférieur à 80 ml/min	Corrélation ROC	- 0,65 0,925	-0,77 0,916	Non Non
Orlando	74	36	PETIA	Enzymatique	Clairance inuline	Cirrhose Child C, 17 avec DFG inférieur à 72 ml/min	Corrélation ROC Faux négatif	0,818 0,901 2	0,849 0,907 13	Non Non
Van Den Noordgate	131	48	PENIA	Jaffé	EDTA-Cr51	Patients âgés de + de 70 ans dont 24 âgés de + de 84 ans	Corrélation ROC	0,62 0,931	0,68 0,896	Non Non
Schuck	132	58	PENIA	Jaffé	Clairance inuline	Greffés hépatiques depuis 4 à 24 mois, 53 avec DFG inférieur à 80 ml/min	Corrélation ROC Faux négatif	0,7 0,912 2	? 0,899 ?	? Non Oui

méthode de mesure de DFG adéquate (EDTA-Cr⁵¹) mais sans recours à l'analyse des courbes ROC, insiste sur la supériorité de la sensibilité de la mesure plasmatique de la cystatine C sur la créatinine sérique (25% de faux négatifs pour la créatinine versus 0% pour la cystatine).

Les études non reprises dans les tableaux utilisant des méthodes de références discutables (clairance de créatinine ou formule de Cockcroft), présentent des résultats contradictoires.⁶²⁻⁶⁷

Quatre études ont spécifiquement étudié la cystatine C et la créatinine sérique dans les jours suivant une transplantation rénale. Le DFG est estimé par la clairance de créatinine ou la formule de Cockcroft.^{64,65,68,69} Bökemkamp⁶⁸ a le premier étudié la cinétique de la cystatine C et de la créatinine en post-transplantation dans une population pédiatrique (24 cas). Le Bricon a ensuite mené le même genre d'étude chez trente adultes.⁶⁵ Ces deux auteurs aboutissent aux observations suivantes: les quatre premiers jours, la mesure plasmatique de la cystatine C diminue beaucoup plus rapidement que la créatinine sérique mais après, la diminution de la mesure plasmatique de la cystatine C devient moins importante que celle de la créatinine sérique. A ce moment, le DFG réel est donc, soit sous-estimé par la cystatine C, soit surestimé par la créatinine sérique. Bökemkamp, qui favorise l'hypothèse de la sous-estimation par la cystatine C,⁷⁰ incrimine, chez le greffé, la formation de macromolécules entre la cystatine C et les immunoglobulines. Ces complexes ne seraient pas filtrés, vu leur poids moléculaire élevé, mais bien mesurés par la méthode PETIA. Hermida⁷¹ ne retrouve cependant pas de tels complexes. Une autre hypothèse, pouvant expliquer une éventuelle sous-estimation du DFG par la cystatine C, est la possible augmentation de production de la cystatine C induite par les corticoïdes (voir plus loin).

En cas de rejet aigu (neuf cas chez Bökemkamp, trois cas chez Le Bricon), la mesure plasmatique de la cystatine C et la créatinine augmentent de manière parallèle pour Bökemkamp alors que Le Bricon observe que la cystatine C augmente plus nettement et, dans un cas, plus tôt que la créatinine sérique. Thervet et Le Bricon⁶⁹ ont également montré que, après un délai dans la reprise de fonction du greffon (défini par la nécessité d'entreprendre au moins une dialyse après la greffe), la mesure plasmatique de la cystatine C était un indicateur plus précoce de l'amélioration de la fonction du greffon que la créatinine sérique (onze cas sur treize).⁶⁹ Enfin, Leach⁶⁴ confirme les conclusions de Le Bricon en postgreffe immédiate, tout en insistant sur le fait que les valeurs de cystatine C, à la sortie de l'hôpital, sont corrélées au taux de survie du greffon à un an mais pas à cinq ans.

Des conclusions définitives quant à l'utilité de la cystatine C dans le suivi d'une transplantation rénale ne pourront être obtenues que lorsqu'un nombre plus important de sujets aura été étudié.

Patients cirrhotiques

Les patients porteurs d'une cirrhose représentent une population où le dosage de la créatinine plasmatique et la mesure de la clairance de créatinine ne donnent pas une corrélation correcte avec le DFG en raison de l'interférence dans le dosage de la créatinine avec la bilirubine, de l'importance de l'amyotrophie très fréquente dans ce contexte et, peut-être, de la diminution de la capacité de conversion de la créatine en créatinine par le foie.⁷²⁻⁷⁵ Pour Woitas et Demirtas⁷⁶ le coefficient de corrélation à un DFG mesuré par une technique isotopique de référence est significativement meilleur pour la mesure plasmatique de la cystatine C que pour la créatininémie. Les statistiques par la

méthode des courbes ROC n'ont pas été effectuées mais, dans les deux cas, la sensibilité (c'est-à-dire le nombre de faux négatifs) de la cystatine C apparaît nettement meilleure que celle de la créatinine (85,7% versus 28,5% pour mettre en évidence un DFG inférieur à 90 ml/min chez Woitas et 96,2% versus 7,6% pour déterminer un DFG inférieur à 50 ml/min chez Demirtas). Gerbes et Randers^{77,78} ont également des résultats meilleurs pour la cystatine C par analyse des courbes ROC mais le DFG n'est estimé que par la clairance de créatinine, ce qui n'est pas idéal. Enfin, Orlando⁷⁴ chez trente-six patients cirrhotiques avancés (Child C), en utilisant la clairance d'inuline comme mesure du DFG, ne retrouve pas de différences significatives entre la mesure plasmatique de la cystatine C et la créatinine sérique en analysant les courbes ROC. Néanmoins, si on emploie les valeurs de référence de créatinine sérique utilisées classiquement et en étudiant les dix-sept patients ayant un DFG inférieur à 72 ml/min, on remarque que la créatinine sérique reste normale dans treize cas sur dix-sept, alors que la cystatine C n'apparaît normale que dans deux cas sur dix-sept.

Sur la base de ces différentes études, la sensibilité de la cystatine C apparaît supérieure à celle de la créatinine sérique chez le patient présentant une cirrhose avancée.

Patients dialysés

Vu son poids moléculaire, la variation de la concentration sérique de la cystatine C au cours d'une séance d'épuration extrarénale dépend de la technique utilisée et de la membrane employée s'il s'agit d'hémodialyse. La clairance péritonéale de la cystatine C est faible et la concentration plasmatique chez les dialysés péritonéaux semble surtout influencée par la fonction rénale résiduelle du patient.^{64,79} Lors d'une hémodialyse, la concentration plasmatique de cystatine C ne change pas en cas d'utilisation d'une membrane « low flux »^{64,80,81} et diminue de 30 à 50% en cas d'utilisation d'une membrane « high flux ».^{80,82}

Pédiatrie

Chez l'enfant, les valeurs normales de créatinine sérique varient avec l'âge, la taille et le poids, en fonction de la modification de masse musculaire.¹⁰ Filler,⁸³ le premier, étudie 216 enfants avec un DFG normal (déterminé par EDTA-Cr⁵¹) et démontre que la concentration plasmatique de la cystatine C ne varie pas avec l'âge (du moins au-dessus d'un an). Ceci sera confirmé par la suite par d'autres équipes qui démontrent également l'indépendance de la cystatine C par rapport au poids, à la taille et au sexe chez l'enfant (contrairement à la créatinine). Les valeurs de référence pour la cystatine C pour les enfants de plus de quatre ans sont sensiblement superposables aux valeurs décrites chez l'adulte (tableau V). Il s'agit là d'un avantage pratique non négligeable par rapport à la créatininémie dont les valeurs de référence diffèrent selon les tranches d'âge. Les prématurés, les nouveau-nés et les enfants de moins de quatre ans (cette limite de quatre ans reste cependant vague et discutée) ont des valeurs de cystatine C plus élevées. Ceci est à mettre en rapport avec le DFG bas au début de la vie et qui va augmenter entre un et quatre ans. Signalons cependant que les différentes études comprennent, en général, un nombre peu élevé d'enfants entre un et quatre ans et les valeurs de référence pour cette tranche d'âge doivent donc être analysées avec prudence.^{49,84-87} Pour information, notons également que la cystatine C ne passe pas la barrière placentaire.⁸⁸

Tableau V: Cystatine C : valeurs de référence en pédiatrie.

Auteurs	Références	Méthode de mesure	Nombre de patients	Age	Valeurs de références (mg/l)
Filler	83	PETIA	216	0,8 à 18 ans	0,18-1,38
Bökenkamp	87	PETIA	200	1 à 18 ans	Après 1 an 0,70-1,38
Randers	84	PENIA	96	1 à 14,1 ans	0,51-0,95
Finney	86	PENIA	30 79 182	Prématurés 1 jour à 1 an 1 à 17 ans	0,43-2,77 0,59-1,97 0,50-1,27
Harmoinen	133	PETIA	58 50 65 72 162	Prématurés Nouveau-nés 8 jours à 1 an 1 à 3 ans 3 à 16 ans	1,34-2,57 1,34-2,23 0,75-1,87 0,68-1,60 0,51-1,31
Galteau	49	PENIA	246	4 à 19 ans	0,58-0,92
Fischbach	85	PENIA	51 47	1 mois à 18 mois 18 mois à 18 ans	0,70-1,18 0,44-0,94

En ce qui concerne la relation entre la concentration plasmatique de cystatine C et le DFG (et son éventuelle supériorité sur la créatininémie), les données, chez l'enfant, restent fragmentaires et contradictoires (tableau VI, page suivante). Des études plus importantes, plus homogènes (que ce soit pour la population étudiée, les méthodes de référence de DFG ou les statistiques utilisées) et qui prennent notamment en compte la corticothérapie éventuelle, sont nécessaires pour affirmer la supériorité du dosage plasmatique de la cystatine C.

● Valeurs de référence

Selon les recommandations actuelles, l'établissement de valeurs de référence doit se baser sur la mesure du paramètre étudié chez 120 sujets sains de chaque sexe (en pratique, il s'agit souvent de donneurs de sang).⁸⁹ Nous reprenons dans le tableau VII, les principales études concernant la cystatine C qui rencontrent ces exigences.

Les valeurs de référence varient en fonction de la méthode utilisée. Elles sont ainsi plus basses avec la méthode PENIA qu'avec la méthode PETIA. La plupart des auteurs ne rapportent pas de différences très importantes (pas plus de 0,05 mg/l) entre les hommes et les femmes.^{32,58,90-92} Seule Galteau,⁴⁹ qui a étudié

le plus grand nombre de patients, renseigne des différences de valeurs de référence entre les hommes et les femmes de 20 à 60 ans. La concentration de cystatine C n'est pas influencée par le statut hormonal, la contraception, l'alcool ou le tabac.

La plupart des auteurs décrivent également une tendance à l'élévation des valeurs de référence de la cystatine C après 50-60 ans.⁹⁰⁻⁹⁴ L'explication avancée est la diminution du DFG avec l'âge (- 12 ml/min/10 ans après 50 ans⁹⁵) qui n'est que mal reflétée par la créatinine plasmatique, la masse musculaire diminuant également après 50 ans.^{90,96} Les références utilisées en pédiatrie ont déjà été discutées.

● La production de cystatine C est-elle réellement constante ?

Corticothérapie

Dès 1995, une étude *in vitro* démontre une augmentation de production de la cystatine C lorsque les cellules sont en contact avec de la dexaméthasone. L'augmentation de production est dose-dépendante.⁹⁷ Cette observation peut avoir des conséquences importantes notamment chez les transplantés rénaux. L'augmentation de la cystatine C, induite par les corticoïdes, a d'ailleurs été invoquée pour expliquer une sous-estimation du DFG

Tableau VII: Cystatine C : valeurs de référence adultes.

Auteurs	Références	Méthode de mesure	Nombre de femmes	Nombre d'hommes	Valeurs de références (mg/l)
Norlund	90	PETIA	121	121	20-50 ans: 0,70-1,21 + de 50 ans: 0,84-1,55
Erlandsen	92	PETIA	135	135	20-65 ans: 0,54-1,21
Finney	91	PENIA	155	154	18-50 ans: 0,53-0,92 + de 50 ans: 0,58-1,02
Randers	58	PENIA	86	164	19-64 ans: 0,51-1,02
Wasen	94	PENIA	172	143	65-74 ans: 0,60-1,30 75-85 ans: 0,70-1,47
Galteau	49	PENIA	551	424	20-59 ans: 0,48-0,82 femmes 20-59 ans: 0,54-0,94 hommes + de 60 ans: 0,63-1,03

Tableau VI: La cystatine C en pédiatrie.

Auteurs	Références	Nombre de patients	Méthode de mesure de la cystatine C	Méthode de mesure de la créatinine sérique	DFG : Référence	Patients étudiés	Méthode statistique	Résultats cystatine C	Résultats créatinine sérique	Différence significative ?
Helin	134	69	PETIA	Enzymatique	EDTA-Cr51	1 à 16 ans, IRC divers, 13 avec DFG inférieur à 114 ml/min	Corrélation ROC	0,83 ?	0,67 ?	Oui Oui
Stickle	135	60	PETIA	Jaffé	Clairance inuline	IRC divers y compris des greffés 1) 26 de 4 à 12ans, 15 avec DFG inférieur à 90 ml/min 2) 34 de 12 à 19 ans, 23 avec DFG inférieur à 90 ml/min	Corrélation ROC	1) 0,77 2) 0,87 1) 0,88 2) 0,94	1) 0,84 2) 0,89 1) 0,79 2) 0,96	Non Non Non Non
Bökenkamp	136	184	PETIA	Para-aminophenazone	Clairance inuline	0,24 à 18 ans, IRC divers y compris greffés rénaux et hépatiques, 100 avec DFG inférieur à 84 ml/min	Corrélation Bland Altman ROC	0,88 0,97	0,72 0,894	Non Non Non
Bökenkamp	70	100	PETIA	Para-aminophenazone	Clairance inuline	6,4 à 16ans, tous avec DFG inférieur à 84 ml/min 1) greffés rénaux 2) IRC divers	Corrélation	1) 0,76 2) 0,82	? ?	? ?
Ylinen	137	52	PETIA	Enzymatique	EDTA-Cr51	2 à 16 ans, IRC divers, 19 avec DFG inférieur à 89 ml/min	Corrélation ROC	0,89 0,9896	0,80 0,9171	Non Oui
Filler	138	381	PETIA	Enzymatique	EDTA-Cr51	1,7 à 18 ans, 216 avec DFG supérieur à 90 ml/min	Corrélation ROC	0,64 0,9035	0,55 0,883	Non Non
Kilpatrick	139	64 77 mesures	PENIA	Jaffé	EDTA-Cr51	0,25 à 18 ans, 46 cas oncologiques, 14 IRC divers, 4 autres, 21 avec DFG inférieur à 70 ml/min	Corrélation	0,81	0,41	? ?
Filler	140	225	PENIA	Enzymatique	EDTA-Cr51 pour 127 DTPA-Tc 99 pour 98	0,2 à 18 ans, IRC divers dont 12 greffés rénaux, 75 avec DFG inférieur à 90 ml/min	Corrélation ROC	0,765 0,943	0,500 0,840	Oui Oui
Krieser	96	15 28 mesures	PETIA	Jaffé	DTPA-Tc 99	8,35 à 19,06 ans, greffés rénaux, 27 avec DFG inférieur à 80 ml/min	Corrélation	0,58	0,64	Oui pour la créatinine
Filler	98	25 28 mesures	PENIA	Enzymatique	DTPA-Tc 99	2 à 17,1 ans, greffés rénaux	Corrélation	0,8476	0,4882	Oui

Tableau VIII : Formules basées sur la cystatine C (CC) évaluant le DFG.

Auteurs	Références	Nombre de patients	Méthode de mesure Cystatine C	DFG : Référence	Formule
Newman	46	206	PETIA	EDTA-Cr51	(125/CC)-33
Hayashi	56	26	PENIA	Clairance inuline	(111/CC)-48
Bökemkamp	136	184	PETIA	Clairance inuline	(162/CC)-30
Randers	81	76	PETIA	DTPA-Tc ⁹⁹	(161/CC)-44
Risch	51	30	PETIA	Clairance iothalamate	(127/CC)-44
Tan	55	40	PETIA	Clairance iohexol	(87/CC)-6,87

directement après une transplantation rénale.^{65,69,98} Risch⁹⁹ a étudié treize patients présentant une détérioration de leur fonction rénale après une greffe traitée par des injections intraveineuses d'importantes doses de corticoïdes pendant trois jours. Il décrit une augmentation transitoire de la cystatine C qui revient aux valeurs de départ après huit jours, alors que la créatinine sérique et le DFG estimé à partir de la formule de Cockcroft ne se modifient pas. Il incrimine les corticoïdes dans cette augmentation de la cystatine C mais, le DFG n'ayant pas été mesuré par une méthode de référence, on ne peut exclure totalement le fait que cette augmentation de cystatine C soit due à une diminution transitoire du DFG. Hermida, Bökemkamp et Filler,^{70,98} pour des valeurs identiques de DFG, trouvent des valeurs de cystatine C plus élevées chez les patients porteurs d'un transplant rénal que chez les insuffisants rénaux non traités par corticoïdes. Le Bricon⁶¹ pense également que la cystatine C sous-estime le DFG chez ces patients greffés stables à trois mois de greffe. Cimerman¹⁰⁰ met en évidence une augmentation de la cystatine C chez ses patients asthmatiques traités par hautes doses de corticoïdes mais cette élévation n'est comparée qu'à la créatinine sérique. Récemment, Bökemkamp¹⁰¹ a étudié cinq enfants souffrant de syndrome néphrotique et l'auteur ne retrouve pas de modification de la cystatine C lors du traitement par prednisone. Les éventuelles variations de concentration plasmatique de cystatine C en fonction de la dose et du mode d'administration (per os ou intraveineux) de la corticothérapie n'ont pas été étudiées de manière systématique. D'autres études apparaissent donc nécessaires pour clore le débat.^{70,102}

Néoplasie

La cystatine C est un inhibiteur de protéases. Or, en cas de néoplasie, l'activité protéasique et anti-protéasique est augmentée.¹⁰³ Kos et Stabuc¹⁰⁴ rapportent un dosage de cystatine C significativement plus élevé chez leurs patients souffrant d'un mélanome métastatique ou d'un cancer colo-rectal que chez les patients contrôles. Cependant, le DFG de ces patients n'était pas évalué autrement que par la créatinine sérique. Par la suite, Page¹⁰⁵ décrit une augmentation de la cystatine C non expliquée par une diminution du DFG (estimée par la clairance de créatinine) dans dix des quarante-cinq cas oncologiques étudiés. Stabuc,¹⁰⁶ en mesurant le DFG par clairance de créatinine, ne retrouve pas de différence dans la mesure de la cystatine C chez ses patients présentant une néoplasie (métastatique ou non). Il infirme donc ses précédents résultats. Finney,¹⁰⁷ chez des patients souffrant d'un myélome, ne retrouve pas de corrélation entre la concentration de paraprotéines, reflet de l'activité de la maladie, et la cystatine C. Enfin, Mojiminiyi¹⁰⁸ ne décrit pas non plus de corrélation entre la cystatine C et les paramètres hématologiques

chez trente-cinq de ses patients présentant une maladie hémato-logique proliférative (une telle corrélation est retrouvée avec la β 2-microglobuline).

Sur base de ces études, la concentration plasmatique de la cystatine C ne semble pas être influencée de manière significative par un processus néoplasique.

Conclusions

Sur base des études discutées dans cet article, on peut conclure que la concentration plasmatique de cystatine C est, au moins, un aussi bon marqueur du DFG que la créatinine sérique. Sa sensibilité pourrait même se révéler supérieure dans certains sous-groupes de patients bien définis, sa concentration étant indépendante de la masse musculaire. Tout comme la créatinine sérique, la cystatine C ne donne pas, en elle-même, une bonne estimation du DFG. Plusieurs auteurs ont mis au point une formule basée sur la cystatine C afin d'estimer le DFG en se référant à la méthode que Cockcroft et Gault avaient utilisée pour la créatinine sérique (tableau VIII). Ces formules ont cependant été élaborées à partir d'un nombre trop faible de patients et n'ont pas été validées par d'autres équipes, ce qui limite leur utilisation en clinique quotidienne.¹⁰⁹

La comparaison entre les différentes études reste difficile car la méthodologie est souvent différente de l'une à l'autre. Une méta-analyse a été publiée récemment. Les auteurs ont repris les articles et abstracts étudiant la concentration plasmatique de cystatine C par rapport à une méthode de référence d'estimation du DFG (clairance d'inuline ou d'iohexol, méthodes isotopiques, etc.) et utilisant des statistiques appropriées (méthode des courbes ROC). Les résultats sont en faveur de la cystatine C comme marqueur plus précoce du développement d'une IR.¹¹⁰

Au vu de la différence de prix (le coût du dosage de la cystatine C reste dix fois plus élevé que celui de la créatinine), d'autres études à grande échelle, portant sur des populations plus ciblées ainsi que des études longitudinales (par exemple, suivi de créatinine et de cystatine chez des patients à risque afin de déterminer lequel des deux marqueurs augmente le premier en cas de développement d'une IR) seront encore nécessaires pour affirmer l'intérêt de ce nouveau marqueur du DFG.

Addendum

Récemment, plusieurs auteurs ont évoqué la possibilité d'une modification de la production de cystatine C en présence d'une

anomalie thyroïdienne cliniquement significative. Cependant, aucun de ces travaux n'utilisait une méthode de mesure DFG irréprochable. Néanmoins, à ce jour, l'interprétation d'un dosage de cystatine C plasmatique doit être prudente en cas d'hypo- ou hyperthyroïdie.

1. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63: 1944-7.
2. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem* 2003; 49: 1558-9.

Adresse de correspondance:

Dr Pierre Delanaye
Service de néphrologie (Pr J.M. Krzesinski)
Centre hospitalier universitaire du Sart-Tilman
B-4000 Liège
pierre_stone@hotmail.com



Références

1. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 309-17.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 2): S1-246.
3. Cameron J, Greger R. Renal function and testing of function. In: Oxford university press, editor. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford, 1998; 39-69.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
5. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C, et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 32-42.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
7. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 744-53.
8. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA* 1967; 199: 252-6.
9. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
10. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
11. Swan SK. The search continues-an ideal marker of GFR. *Clin Chem* 1997; 43 (6 Pt 1): 913-4.
12. Smith HW. *The kidney: Structure and function in health and disease*. New York: Oxford University Press, 1951.
13. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection methods using 51Cr-EDTA. *Clin Sci* 1969; 37: 169-80.
14. Brandstrom E, Grzegorzczak A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A, Aurell M. GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1176-82.
15. Gronberg T, Sjoberg S, Almen T, Golman K, Mattsson S. Noninvasive estimation of kidney function by x-ray fluorescence analysis. Elimination rate and clearance of contrast media injected for urography in man. *Invest Radiol* 1983; 18: 445-52.
16. Guesry P, Kaufman L, Orloff S, Nelson JA, Swann S, Holliday M. Measurement of glomerular filtration rate by fluorescent excitation of non-radioactive meglumine iothalamate. *Clin Nephrol* 1975; 3: 134-8.
17. Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: A method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 955-61.
18. Turk V, Brzin J, Longer M, Ritonja A, Eropkin M, Borchart U, et al. Protein inhibitors of cysteine proteinases. III. Amino-acid sequence of cystatin from chicken egg white. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1983; 364: 1487-96.
19. Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 323-9.
20. Hall A, Hakansson K, Mason RW, Grubb A, Abrahamson M. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases. *J Biol Chem* 1995; 270: 5115-21.
21. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 631-6.
22. Clausen J. Protein in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 107: 170-2.
23. Lofberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: Indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39: 619-26.
24. Schnittger S, Rao VV, Abrahamson M, Hansmann I. Cystatin C (CST3), the candidate gene for hereditary cystatin C amyloid angiopathy (HCCAA), and other members of the cystatin gene family are clustered on chromosome 20p11.2. *Genomics* 1993; 16: 50-5.
25. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38 (Suppl. 1): S20-S7.
26. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jansson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-94.
27. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin Chim Acta* 2000; 291: 89-95.
28. Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 333-5.
29. Jacobsson B, Lignelid H, Bergerheim US. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology* 1995; 26: 559-64.
30. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 409-14.
31. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 121-8.
32. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 859-65.

33. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43 (6 Pt 1): 1016-22.
34. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 1-8.
35. Abrahamson M, Buttle DJ, Mason RW, Hansson H, Grubb A, Lilja H, et al. Regulation of cystatin C activity by serine proteinases. *Biomed Biochim Acta* 1991; 50: 587-93.
36. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101.
37. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218: 499-503.
38. Olafsson I, Lofberg H, Abrahamson M, Grubb A. Production, characterization and use of monoclonal antibodies against the major extracellular human cysteine proteinase inhibitors cystatin C and kininogen. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 573-82.
39. Joronen I, Hopsu-Havu VK, Manninen M, Rinne A, Jarvinen M, Halonen P. Detection of low molecular weight cysteine proteinase inhibitors by time-resolved fluoroimmunoassay. *J Immunol Methods* 1986; 86: 243-7.
40. Poulik MD, Perry DJ, Vokac E, Sekine T. Post-gamma globulin. II. Radioimmunoassay determination of levels of post-gamma globulin and beta 2-microglobulin. *Clin Chim Acta* 1983; 128: 249-60.
41. Ishiguro H, Ohkubo I, Mizokami M, Titani K, Sasaki M. The use of monoclonal antibodies to define levels of cystatin C in normal human serum. *Hybridoma* 1989; 8: 303-13.
42. Colle A, Tavera C, Prevot D, Leung-Tack J, Thomas Y, Manuel Y, et al. Cystatin C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection. A new avidin-biotin ELISA assay for its measurement. *J Immunology* 1992; 13: 47-60.
43. Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem* 1993; 39: 1885-90.
44. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40: 1921-6.
45. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iothexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl* 1994; 47: S17-S9.
46. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
47. Lewis AV, James TJ, McGuire JB, Taylor RP. Improved immunoturbidimetric assay for cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2001; 38 (Pt 2): 111-4.
48. Stowe H, Lawrence D, Newman DJ, Lamb EJ. Analytical performance of a particle-enhanced nephelometric immunoassay for serum cystatin C using rate analysis. *Clin Chem* 2001; 47: 1482-5.
49. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: Biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 850-7.
50. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: Implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-9.
51. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1991-6.
52. Lewis AV, James TJ, Tan G, Levy JC, Taylor RP. Plasma cystatin C has lower biovariability and greater correlation with creatinine clearance than creatinine in mild to moderate diabetic nephropathy. The association of clinical biochemists. (Abstract) 2000; 76-7.
53. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 587-92.
54. Rodrigo E, De Francisco AL, Escallada R, Ruiz JC, Fresnedo GF, Pinera C, et al. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61 (Suppl. 80): 11-7.
55. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: Reproducibility and accuracy compared with standard measures and iothexol clearance. *Diabetes Care* 2002; 25: 2004-9.
56. Hayashi T, Nitta K, Hatano M, Nakauchi M, Nihei H. The serum cystatin C concentration measured by particle-enhanced immunonephelometry is well correlated with inulin clearance in patients with various types of glomerulonephritis. *Nephron* 1999; 82: 90-2.
57. Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimäki TJ, Rantalaiho V, Turjanmaa VM, et al. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 1999; 52: 363-70.
58. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen 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.
59. Mussap M, Dalla VM, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1453-61.
60. Plebani M, Dall'Amico R, Mussap M, Montini G, Ruzzante N, Marsilio R, et al. Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR)? A preliminary study on renal transplant patients. *Ren Fail* 1998; 20: 303-9.
61. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 2000; 46 (8 Pt 1): 1206-7.
62. Paskalev E, Lambreva L, Simeonov P, Koicheva N, Beleva B, Genova M, et al. Serum cystatin C in renal transplant patients. *Clin Chim Acta* 2001; 310: 53-6.
63. Li FK, Ho SK, Yip TP, Tse KC, Chan TM, Lai KN. Cystatin C assay for the detection of renal dysfunction in Chinese renal transplant recipients. *Clin Chim Acta* 2002; 322: 133-7.
64. Leach TD, Kitiyakara C, Price CP, Stevens JM, Newman DJ. Prognostic significance of serum cystatin C concentrations in renal transplant recipients: 5-year follow-up. *Transplant Proc* 2002; 34: 1152-8.
65. Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 1999; 45: 2243-9.
66. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Huesing J, Heemann U, Philipp T, Kribben A. Cystatin C-an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation? *Transpl Int* 2000; 13: 285-9.
67. Finney H, Bates C, Price CP. Plasma cystatin C determination in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr* 1999; 29: 75-94.
68. Bokenkamp A, Ozden N, Dieterich C, Schumann G, Ehrlich JH, Brodehl J. Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 1999; 52: 371-6.
69. Thervet E, Le Bricon T, Hugot V, Benlakehal M, Bedrossian J, Beuzard Y, et al. Early diagnosis of renal function recovery by cystatin C in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 2779.
70. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999; 45: 1866-8.
71. Hermida J, Romero R, Tutor JC. Serum cystatin C-immunoglobulin high-molecular-weight complexes in kidney and liver transplant patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1561-4.
72. Caregari L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 201-5.

73. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 341-7.
74. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M, et al. Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular filtration marker in decompensated liver cirrhosis. *Clin Chem* 2002; 48 (6 Pt 1): 850-8.
75. Papadakis MA, Arieff AI. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am J Med* 1987; 82: 945-52.
76. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poegel U, Schiedermaier P, Klehr HU, et al. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 2000; 46: 712-5.
77. 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.
78. Randers E, Ivarsen P, Erlandsen EJ, Hansen EF, Aagaard NK, Bendtsen F, 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.
79. Kabanda A, Goffin E, Bernard A, Lauwerys R, van Ypersele de Strihou C. Factors influencing serum levels and peritoneal clearances of low molecular weight proteins in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1995; 48: 1946-52.
80. Kabanda A, Jadoul M, Pochet JM, Lauwerys R, van Ypersele de Strihou C, Bernard A. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1689-96.
81. Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 585-92.
82. Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Itoh Y, Kawai T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48: 104-8.
83. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin Chem* 1997; 43 (6 Pt 1): 1077-8.
84. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 1999; 45: 1856-8.
85. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergere V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 104-6.
86. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 71-5.
87. Bokenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 125-9.
88. Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M. Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: Relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. *Am J Perinatol* 1999; 16: 287-95.
89. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 337-42.
90. Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson JE, Leksell H, et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: Serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 463-70.
91. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (Pt 1): 49-59.
92. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 393-7.
93. Norlund L, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Schenck H, et al. The increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 175-8.
94. Wasen E, Suominen P, Isoaho R, Mattila K, Virtanen A, Kivela SL, et al. Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population. *Clin Chem* 2002; 48: 1138-40.
95. Back SE, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I, Borga O, Nilsson-Ehle P. Age dependence of renal function: Clearance of iothexol and p-amino hippurate in healthy males. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49: 641-6.
96. Krieser D, Rosenberg AR, Kainer G, Naidoo D. The relationship between serum creatinine, serum cystatin C and glomerular filtration rate in pediatric renal transplant recipients: A pilot study. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 392-5.
97. Bjarnadottir M, Grubb A, Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 617-23.
98. Filler G, Pham-Huy A. Cystatin C should be measured in pediatric renal transplant patients! *Pediatr Transplant* 2002; 6: 357-60.
99. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001; 47: 2055-9.
100. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 83-95.
101. Bokenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem* 2002; 48: 1123-6.
102. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta* 2002; 320: 133-4.
103. Sloane BF. Suicidal tumor proteases. *Nat Biotechnol* 1996; 14: 826-7.
104. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-7.
105. Page MK, Bukki J, Luppa P, Neumeier D. Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chim Acta* 2000; 297: 67-72.
106. 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.
107. Finney H, Williams AH, Price CP. Serum cystatin C in patients with myeloma. *Clin Chim Acta* 2001; 309: 1-6.
108. Mojiminiyi OA, Marouf R, Abdella N, Kortom M, Abdul-Razzak R. Serum concentration of cystatin C is not affected by cellular proliferation in patients with proliferative haematological disorders. *Ann Clin Biochem* 2002; 39 (Pt 3): 308-10.
109. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002; 39 (Pt 2): 89-104.
110. 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.
111. Dubois B, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-71.
112. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340: 1326-9.
113. Berlyne G. Endogenous creatinine clearance and glomerular filtration rate. *Lancet* 1964; 2: 874-6.
114. Hottelart C, el Esper N, Achard JM, Pruna A, Fournier A. Le fénofibrate augmente la créatinémie mais n'altère pas le débit de filtration glomérulaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. *Néphrologie* 1999; 20: 41-4.

115. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 227-30.
116. Mitch WE, Collier VU, Walser M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 1980; 58: 327-35.
117. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 23-31.
118. Seco ML, Rus A, Sierra M, Caballero M, Borque L. Determination of serum cystatin C in patients with essential hypertension. *Nephron* 1999; 81: 446-7.
119. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000; 20: 97-102.
120. Meier P, Froidevaux C, Dayer E, Blanc E. Cystatin C concentration and glomerular filtration rate. *Lancet* 2001; 357: 634-5.
121. Mangge H, Liebmann P, Tanil H, Herrmann J, Wagner C, Gallistl S, et al. Cystatin C, an early indicator for incipient renal disease in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 195-202.
122. 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.
123. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 79-83.
124. O'Riordan S, Ouldred E, Brice S, Jackson SH, Swift CG. Serum cystatin C is not a better marker of creatinine or digoxin clearance than serum creatinine. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 398-402.
125. Strevens H, Wide-Svensson D, Torffvit O, Grubb A. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 141-7.
126. 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.
127. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, et al. Serum cystatin 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.
128. Chantrel F, Agin A, Offner M, Koehl C, Moulin B, Hannedouche T. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 54: 374-81.
129. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R, Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: Comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 24: 835-42.
130. Oddeze 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.
131. 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.
132. Schuck O, Gottfriedova H, Maly J, Jabor A, Stollova M, Bruzkova I, et al. Glomerular filtration rate assessment in individuals after orthotopic liver transplantation based on serum cystatin C levels. *Liver Transpl* 2002; 8: 594-9.
133. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 105-8.
134. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998; 49: 221-5.
135. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998; 44 (6 Pt 1): 1334-8.
136. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101: 875-81.
137. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 506-9.
138. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 501-5.
139. Kilpatrick ES, Keevil BG, Addison GM. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? *Arch Dis Child* 2000; 82: 499-502.
140. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002; 48: 729-36.

Date de soumission : janvier 2003

Date d'acceptation : juin 2003