

LISTE DES ABREVIATIONS

ATP	: Adenosine triphosphate
ADP	: Adénosine diphosphate
IRC	: L'insuffisance rénale chronique
IRA	: L'insuffisance rénale aiguë
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
CG	: Cockcroft Gault
NAD	: Nicotinamide adénine dinucléotide
UV	: Ultraviolet
JCTLM	: Joint Commitee for Traceability in Laboratory medicine
CLHP	: Chromatographie en phase liquide à haute performance
PH	: Potentiel hydrogène
ODC	: Octadecyl silane
IDMS	: Isotopic Dilution Mass Spectrometry
GC-IDMS	: Isotope dilution associated with gas chromatography coupled to mass spectrometry
LC-IDMS	: Isotope dilution associated with liquid chromatography coupled to mass spectrometry

LISTE DES FIGURES

Figure 1	: Filiation entre les différents termes recommandés définissant le concept de valeur usuelles	6
Figure 2	: Métabolisme de la créatinine	9
Figure 3	: L'analyseur A15 BioSystem.....	21
Figure 4	: Répartition de la population en fonction du sexe	23
Figure 5	: Répartition de la population en fonction de l'âge.....	24
Figure 6	: Répartition de la population en fonction du sexe et de l'âge.....	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Valeurs usuelles moyennes de la créatininémie en fonction du sexe.....	25
Tableau II	: Valeurs usuelles moyennes de la créatinine par tranche d'âge	26
Tableau III	: Valeurs usuelles moyennes de la créatinine par tranche d'âge et par sexe.....	26
Tableau IV	: Comparaison des valeurs usuelles moyennes de la créatininémie des différentes études.....	30

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	4
I. CONCEPT DE VALEURS USUELLES	5
I.1. Définition.....	5
I.2. Intérêts des valeurs usuelles.....	6
I.2.1. Intérêts dans le diagnostic médical	6
I.2.2. Intérêts dans le pronostic et le suivi thérapeutique	7
I.2.3. Intérêts en épidémiologie	7
II. GENERALITES SUR LA CREATININE	8
II.1. Définition	8
II.2. Métabolisme de la créatinine.....	8
II.3. Intérêt physiopathologique	10
II.4. Exploration biochimique	12
II.4.1. Méthodes de dosage de la créatinine	12
II.4.1.1. Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffe	12
II.4.1.2. Méthodes enzymatiques.....	14
II.4.2. Autres méthodes	15
II.4.2.1. Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse	15
II.4.2.2. CLHP	16
II.5. Variations physiologiques	17
II.6. Variations pathologiques.....	17
III. OBJECTIFS.....	18

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL	19
I. METHODOLOGIE	20
I.1. Type et cadre d'étude.....	20
I.2. Population d'étude	20
I.3. Critères d'inclusion.....	20
I.4. Critères de non inclusion:	20
I.5. Recueil et traitements des échantillons.....	20
I.5.1. Conditions pré-analytiques	20
I.5.2. Appareil d'analyses des échantillons	21
I.5.3. Sérums de contrôle et calibrateurs	21
I.5.4. Dosage de la créatinine plasmatique.....	22
I.6. Traitement statistique des données	22
II. RESULTATS	23
II.1. Caractéristiques de la population d'étude	23
II.1.1. Répartition de la population en fonction du sexe	23
II.1.2. Répartition de la population en fonction de l'âge.....	23
II.1.3. Répartition de la population d'étude en fonction du sexe et de l'âge.....	24
II.2. Valeurs usuelles moyennes de la créatininémie de la population d'étude	25
II.3. Valeurs usuelles moyennes de la créatinine en fonction du sexe.....	25
II.4. Valeurs usuelles moyennes de la créatinine par tranche d'âge	25
II.5. Valeurs usuelles moyennes de la créatinine en fonction du sexe et de l'âge	26
III. DISCUSSION	28
CONCLUSION	31
REFERENCES	31

INTRODUCTION

De nos jours, la Médecine s'appuie beaucoup sur les examens biologiques dont les résultats sont souvent déterminants, pour une aide au diagnostic [6].

Les résultats produits par un laboratoire n'ont le plus souvent de signification que s'ils peuvent être interprétés par comparaison avec une série de valeurs dites « de référence » obtenues sur des individus sélectionnés dans ce but [1].

Au fil des années, les cliniciens et les biologistes se sont rendu compte que les valeurs de référence de nombreux paramètres biologiques donnés par les organismes internationaux ne sont pas adaptées à toutes les populations.

En outre les techniques de laboratoires ont mis en évidence les difficultés d'interprétations fines des examens de laboratoires du fait de nombreux facteurs de variations dus aux techniques d'analyse proprement dites. De même, l'importance des facteurs de variations intra et interindividuels pour chaque examen biologique doit être prise en compte.

C'est ainsi que les chercheurs ont effectué des séries de travaux dont l'objectif était de mettre en place les recommandations nécessaires à l'élaboration des valeurs usuelles.

Aussi revient-il au biologiste d'assister le clinicien dans l'interprétation des résultats en lui fournissant les valeurs usuelles correspondantes. [1]

La détermination de l'activité de la créatinine est une prescription biologique fréquente en médecine générale. Ce test est pratiqué non seulement pour des patients suspects de maladies rénales, mais aussi utilisé pour des bilans de santé, des bilans d'assurance, ou lors d'un suivi thérapeutique.

C'est pourquoi dans ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif de :

Déterminer les valeurs usuelles de la créatinine chez l'adulte sénégalais et d'en établir ses variations en fonction du sexe et de l'âge , enfin d'évaluer si ces deux facteurs (âge et sexe) doivent être pris en considération lors de l'interprétation de nos valeurs usuelles.

L'atteinte de ces objectifs contribuera à disposer d'éléments d'appui au diagnostic, au pronostic, au suivi thérapeutique et à l'épidémiologie.

Pour cela, nous avons adopté le plan suivant :

- Une partie bibliographique avec une définition du concept de valeur usuelle, un rappel de l'origine, de la structure, du métabolisme de la créatinine ainsi que ses méthodes de dosage.
- Une deuxième partie consacrée à notre travail personnel avec notre méthodologie, et nos résultats que nous allons commenter.

***PREMIERE PARTIE : RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES***

I. CONCEPT DE VALEURS USUELLES

Le concept de valeurs usuelles quoique s'appliquant à toutes les catégories de sujets est généralement utilisé pour les sujets sains. Afin d'éviter une confusion entre valeur usuelle, valeur de référence, valeur normale, il importe de les définir [2].

I.1. Définition

- **Les valeurs usuelles** : ce sont des valeurs obtenues sur des populations hétérogènes c'est-à dire des populations pour lesquelles plusieurs facteurs de variations n'ont pas été suffisamment contrôlés. Ce terme s'applique par exemple à des populations [3, 4, 5] souvent rassemblées pour des raisons de facilité (groupe d'étudiants en médecine, donneurs de sang etc.) [6].
- **Les valeurs normales** : ce sont des valeurs mesurées sur un sous ensemble bien représentatif de la population d'individus tout venant, non triés, n'ayant pas modifié leurs conditions habituelles de vie [3, 4, 5].
- **Les valeurs de référence** : ce sont des valeurs d'une propriété obtenue par l'observation ou la mesure sur un individu de référence [3, 4, 5].
- **Individu de référence** : une personne sélectionnée sur la base de critères bien définis
- **La population de référence (ou ensemble de référence)** : comprend tous les individus susceptibles de servir de référence.
- **La distribution de référence** : est la distribution de probabilité estimée à partir de l'échantillon de référence [7]
- **Echantillon de référence** : C'est un sous-ensemble formé d'un nombre adéquat d'individus issus de la population de référence. [4,8]
- **les limites de références** : sont calculées par des moyens statistiques appropriés à partir de la distribution de référence.
- **l'intervalle de référence** : est défini par les deux limites de référence.

- **une valeur observée** : est la valeur d'une grandeur mesurée ou observée chez un individu. Elle est comparée aux limites de référence pour son interprétation [12].

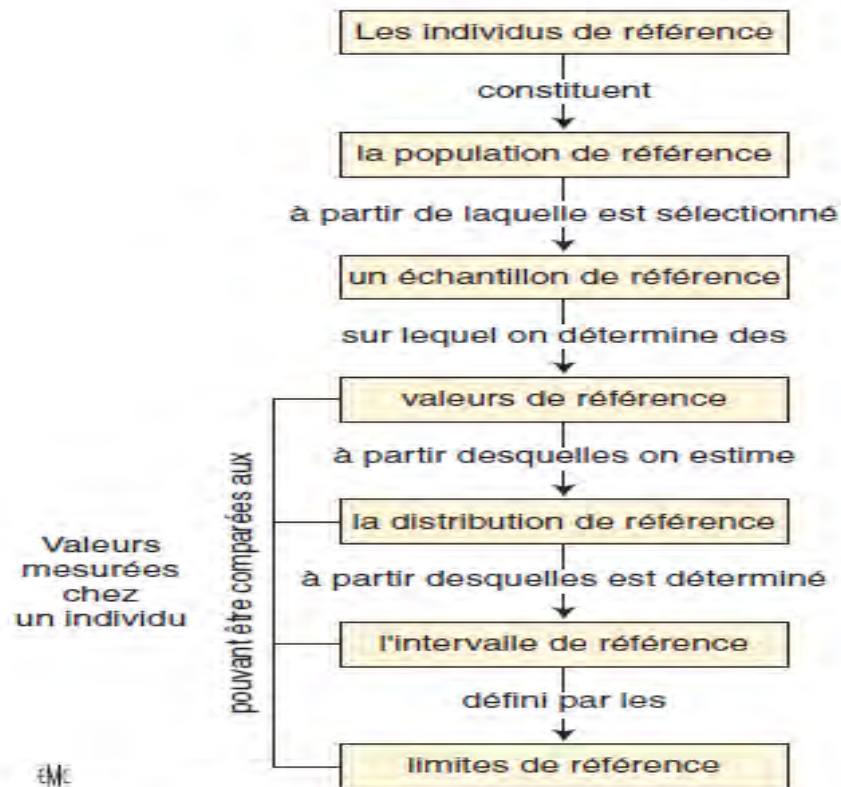


Figure 1 : Filiation entre les différents termes recommandés définissant le concept de valeurs usuelles [36].

I.2. Intérêts des valeurs usuelles

Les valeurs usuelles sont mises à profit dans de multiples circonstances.

I.2.1. Intérêts dans le diagnostic médical

L'établissement des valeurs usuelles pour chaque constituant biologique permet aux cliniciens : [9]

- ❖ de fixer une limite de décision adaptée à chaque cas particulier de patient,
- ❖ de vérifier un état de santé chez un patient,
- ❖ d'alerter le patient sur les risques encourus,
- ❖ de confirmer ou conforter un diagnostic médical,

- ❖ de dépister une affection cliniquement non décelable [13].

I.2.2. Intérêts dans le pronostic et le suivi thérapeutique

L'étude comparative des valeurs usuelles des populations saines et des valeurs des populations malades permet de classer les examens suivant leur pouvoir discriminant.

Les valeurs usuelles permettent également d'évaluer l'effet thérapeutique, et/ou de surveiller un risque dû à la prise de médicaments. On peut ainsi évaluer la position d'une mesure isolée par rapport aux limites de distribution d'une population saine ou sous la même thérapeutique et en tirer des conclusions quant à la suite du traitement (le poursuivre ou le modifier). [13]

I.2.3. Intérêts en épidémiologie

L'établissement des valeurs usuelles permet de mesurer la prévalence de certaines pathologies dans une population à un échelon régional, national ou international. Pour cela il est souhaitable que l'influence des variations biologiques soit réduite au minimum.

Une autre application épidémiologique est la comparaison des valeurs observées sur des populations très différentes. On peut ainsi étudier des différences ethniques, de régime alimentaire, de régime socioculturel ou génétique.

On peut également suivre l'évolution à long terme des conditions de santé d'une population. De même les conditions de transmissibilité des valeurs usuelles d'un laboratoire à l'autre, ou d'un pays à l'autre, pourront être précisées.

En somme, les intérêts multiples des valeurs usuelles dans notre contexte justifient toute l'importance accordée à cette présente étude [13].

II. GENERALITES SUR LA CREATININE

II.1. Définition

La créatinine, dont le poids moléculaire est de 113 Da, est le catabolite anhydrique, inerte et terminal de la créatine et de la phosphocréatine [10].

La synthèse de créatine est essentiellement hépatique [11]. La majorité de la créatine est destinée aux muscles où sa phosphorylation donne un composé à haute valeur énergétique absolument nécessaire au processus de contraction musculaire.

La créatinine est exclusivement éliminée par les reins, ce qui en fait un très bon marqueur de la fonction rénale [12].

Pour un sujet donné, le taux plasmatique et la quantité de créatinine éliminée quotidiennement dans les urines, restent fixes [13].

Pour ces raisons, la valeur de la clairance de la créatinine revêt une signification sémiologique fondamentale dans le diagnostic ou le suivi d'une insuffisance rénale.

II.2. Métabolisme de la créatinine

- la créatinine, est le produit de déshydratation spontanée de la créatine musculaire qui sert à transférer un groupement phosphate sur l'ADP pour produire spontanément de l'ATP nécessaire à la phosphorylation de la myosine au cours de la contraction musculaire
- Elle est synthétisée en 2étapes : (figure 2)
 - dans le rein mais aussi l'intestin grêle ou le pancréas :
la première étape est la production d'acide guanidino-acétique à partir de glycine et d'arginine grâce à l'action de l'arginine-glycine transamidase
 - dans le foie :

l'acide guanidino-acétique est méthylé et donne ainsi naissance à la créatine qui est stockée dans le muscle squelettique, soit sous forme libre, soit sous forme de créatine-phosphate, réserve d'énergie.

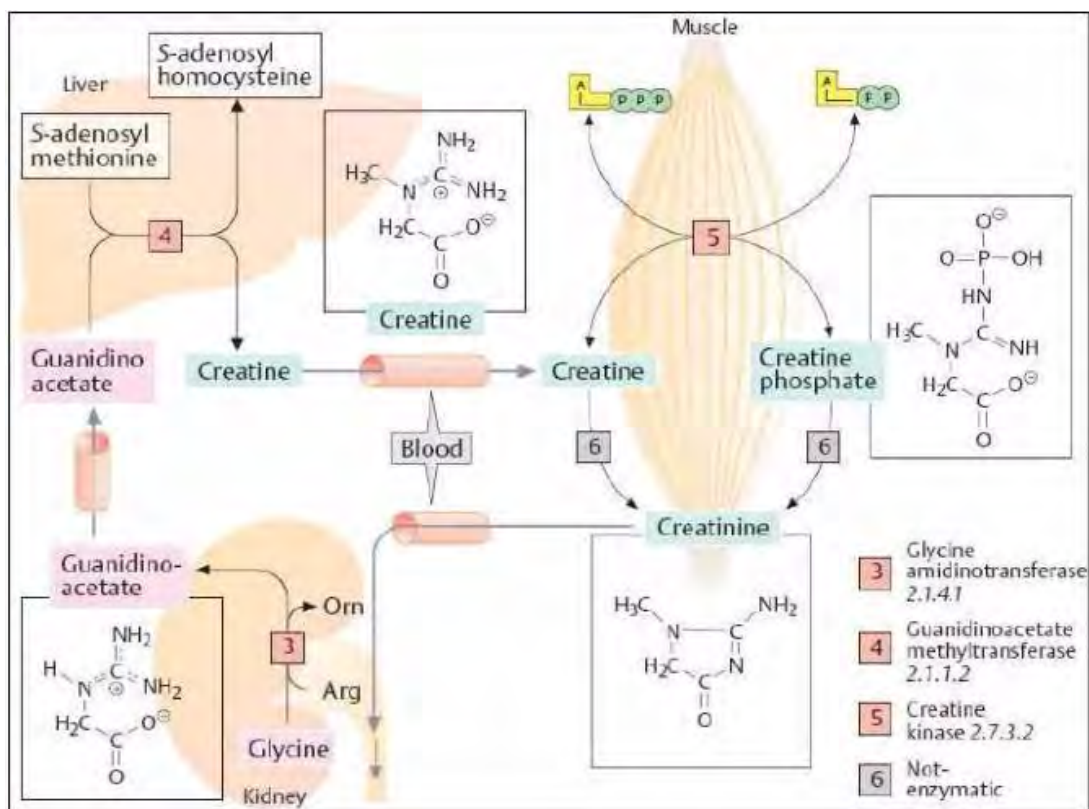


Figure 2 : Métabolisme de la créatinine [14]

La créatinine est formée à partir du créatine-phosphate par perte d'eau et transformation d'ADP en ATP, réaction irréversible chez les mammifères.

La créatinine, ainsi formée, ne se lie pas aux protéines plasmatiques et ne possède aucun rôle physiologique. C'est un déchet éliminé en majeure partie par le rein.

Par jour, 1 à 2% de la créatine musculaire est convertie en créatinine [15].

L'élimination est exclusivement urinaire, donc toute variation de la clairance renseigne directement sur l'état fonctionnel du rein [14].

Le taux de la créatinine plasmatique varie avec l'âge de 3-8 mg/l (30-70 µmol/L) chez l'enfant et 7-13 mg /L (65-120 µmol/L) chez l'adulte.

II.3. Intérêt physiopathologique

Le dosage de la créatinine sérique ou plasmatique constitue le mode d'évaluation le plus répandu de la fonction rénale dans la mesure où la créatininémie est corrélée au débit de filtration glomérulaire [16].

L'insuffisance rénale est une altération du fonctionnement des deux reins qui ne filtrent plus correctement le sang. Elle est dite aiguë si le dysfonctionnement est transitoire, chronique lorsque la destruction est irréversible, sans possibilité de guérison [17].

Au Sénégal, on estime 20000 à 30000 sénégalais qui vivent avec une insuffisance rénale [18].

L'incidence réelle de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) en France est estimée entre 170 et 200 cas par million d'habitants [18].

Aux États-Unis, en 2014 13,1 % de la population adulte (soit 26,3 millions d'américains) sont atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) non terminale [18].

En France, il y a environ 1,74 à 2,5 millions de personnes en insuffisance rénale Chronique (IRC) avant le stade terminal [18].

La fonction rénale peut être estimée par la clairance de la créatinine rénale ou à partir de son dosage sanguin grâce à des équations permettant d'estimer le DFG.

La clairance de la créatinine se définit comme le volume de plasma totalement épuré de cette substance dans l'unité de temps. Elle établit le rapport entre la quantité d'une substance apportée par le plasma au niveau du rein et la quantité de cette substance éliminée par le rein.

Clairance (ml/mn ou ml/s) = UV/P

- U est la concentration urinaire de la substance en mg /l ou mmol/l
- P est la concentration plasmatique de la substance en mg/l ou mmol/l

- V est le débit urinaire en ml/mn ou ml/s

Pour pallier aux difficultés d'obtention de recueil urinaire des 24 heures précis, le dépistage de l'insuffisance rénale passe plutôt par une estimation de la fonction rénale à l'aide des formules d'estimation du DFG basées pour la plupart sur la créatininémie, le sexe, l'âge, la taille ou des facteurs ethniques.

Les deux principales formules sont la formule de Cockcroft Gault

(CG), proposée en 1976, et la formule issue de l'étude « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD) en 1999 et simplifiée par Levey en 2000.

Formule de COCKCROFT et GAULT :

Clairance (ml/mn) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 72] \times \text{Créatininémie}] \times K$

Le poids est en Kg et la créatininémie en mg/ 100ml

K= 1 chez l'homme et 0.85 chez la femme

Clairance (ml /mn)= $[(140- \text{âge}) \times \text{poids}/72 \times \text{Créatininémie}] \times K$

Le poids est en Kg et la créatininémie en $\mu\text{mol/L}$

K= 1,23 pour l'homme et 1.04 pour la femme

Formule MDRD :

La formule ne comporte que 4 variables, et ne nécessite que le dosage de la créatininémie :

MDRD: $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times k$

K=0.742 si c'est une femme et 1.212 pour la race noire. [14]

II.4. Exploration biochimique

II.4.1. Méthodes de dosage de la créatinine

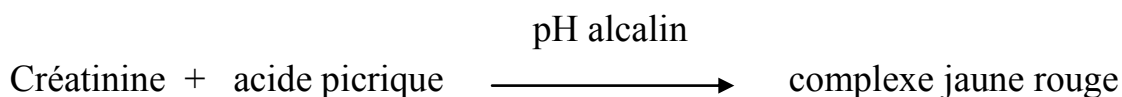
Il existe différentes méthodes de dosage de la créatinine, qui peuvent être classées en trois grands groupes :

- les méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé
- les méthodes enzymatiques
- les méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse.

II.4.1.1. Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé

Les méthodes les plus utilisées pour la détermination de la créatininémie reposent sur la réaction de Jaffé.

Le principe général de cette méthode consiste à mesurer, à 505 nm, l'intensité de la coloration du complexe rouge orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin .



En 2009, la quasi-totalité des méthodes reposant sur ce principe effectuent cette mesure en mode cinétique, la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon.

Les principaux avantages de cette méthode sont la simplicité de mise en œuvre et le faible coût des réactifs.

Le principal inconvénient de cette méthode est son manque de spécificité [19, 20].

Jusqu'à 20% du signal colorimétrique généré lors des dosages plasmatiques peuvent provenir de substances endogènes autres que la créatinine qui réagissent avec l'acide picrique.

Les protéines, le glucose, l'acide ascorbique, les céphalosporines et les α -céto-acides comme l'acétoacétate et le pyruvate font partie de ces chromogènes non spécifiques qui interfèrent avec la réaction à l'acide picrique et conduisent à une surestimation du résultat.

Selon leur concentration, ces composés peuvent provoquer une surestimation de $10\mu\text{mol/L}$ à $40\mu\text{mol/L}$ de la concentration de créatinine. Au contraire, certains composés comme la bilirubine masquent le développement de la coloration, donnant des résultats de créatinine faussement bas et pouvant conduire à une erreur de diagnostic.

Certains médicaments peuvent également biaiser les résultats. Il apparaît donc que le manque de spécificité de cette méthode limite son utilisation.

Pour corriger le biais induit par les réactions non spécifiques avec les « chromogènes non-créatinine », des méthodes de correction (« Jaffé » corrigé ou compensé) ont été développées.

Celle-ci est basée sur des mesures comparatives avec une méthode de référence reposant sur la dilution isotopique associée à la spectrométrie de masse.

Ainsi, selon le réactif et l'analyseur concerné, une correction de $-26\mu\text{mol/L}$ ou $-18\mu\text{mol/L}$ est automatiquement effectuée sur les résultats obtenus.

Dans la plupart des cas, cette correction arbitraire du biais induit par les interférents permet d'améliorer la justesse de cette méthode [21, 22]. Néanmoins, comme la concentration en chromogènes non spécifiques est susceptible de varier très fortement d'un échantillon à l'autre, cette approche conduit parfois à des résultats aberrants [23].

Par exemple, la concentration des principaux chromogènes non-créatinine est plus basse chez les nourrissons et les personnes âgées que chez les patients ayant servis de base au calcul du facteur correctif. Il en résulte l'obtention de résultats faussement négatifs dans certains cas, du fait de la correction excessive.

II.4.1.2. Méthodes enzymatiques

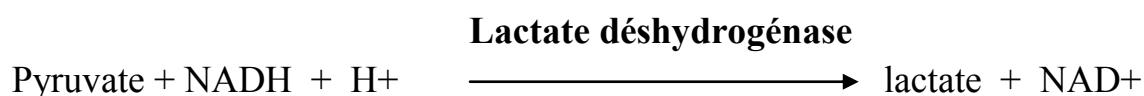
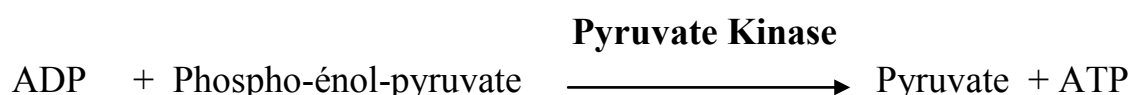
Plusieurs fabricants ont développé des méthodes enzymatiques pour surmonter le manque de spécificité des méthodes colorimétriques de type Jaffe.

On distingue deux classes de techniques enzymatiques : celles qui reposent sur une détection spectrorélectométrique et celles mettant en œuvre une détection spectrophotométrique (dans l'UV ou dans le visible).

Le principe de ces techniques est identique dans les deux cas et met en œuvre une cascade de réactions enzymatiques dont le produit final contient un chromogène.

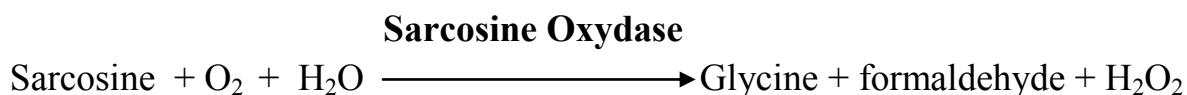
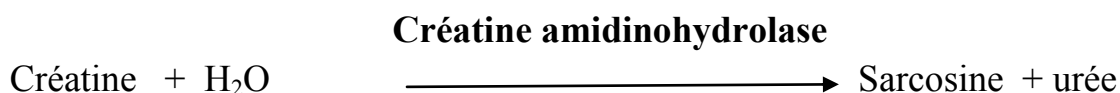
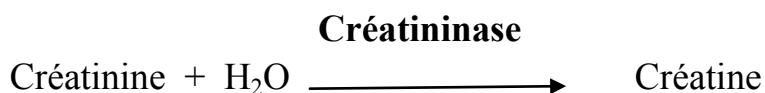
L'intensité de la coloration de ce dernier est directement proportionnelle à la concentration en créatinine [24].

- Méthode enzymatique à lecture UV



La cinétique de disparition du NADPH.H⁺ suivie à 340nm est proportionnelle à la quantité de créatinine initiale présente [18].

- - **méthode par réflectométrie [14]**



Différentes études ont montré que les méthodes enzymatiques sont moins sensibles aux interférences que celles reposant sur la réaction de Jaffe et présentent d'excellentes performances en terme de justesse et de fidélité [19, 25, 26].

Les techniques colorimétriques et enzymatiques sont utilisées en routine dans les laboratoires de biologie médicale.

II.4.2. Autres méthodes

II.4.2.1. Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est une technique de détection extrêmement sensible qui permet de déterminer des structures moléculaires.

Le composé organique est ionisé et l'ion obtenu permet la détermination de la masse molaire du composé.

Il s'agit d'une méthode de référence très complexe, elle est disponible dans quelques laboratoires hautement spécialisés repartis à travers le monde.

Elles sont les plus sensibles et les plus spécifiques mais elles nécessitent une étape de préparation d'échantillons longue et fastidieuse. Elles sont coûteuses, ce qui exclut leur utilisation en routine [14].

II.4.2.2. CLHP

La créatinine est séparée par chromatographies liquide haute pression sur colonne en phase inverse octadecyl-silane en c18 (ODC), sous haute pression, en milieu isocratique ou sous résine échangeuse de cations ou par formation de paires d'ions. Le temps de rétention de la créatinine dépend du ph, de la force ionique et du débit du tampon utilise.

Avant injection du spécimen, les protéines sont éliminées par précipitation par un acide, un solvant organique, par filtration sur membrane, ou par une pré-colonne de la même phase .La détection la plus répandue est une mesure de l'absorbance dans l'ultraviolet (longueur d'onde variant entre 200 et 260 nm selon les auteurs). La surface du pic d'absorbance est comparée à celle d'une gamme aqueuse d'étalons de créatinine. Les différents travaux rapportes sont concordants: les résultats observes en CLHP sont abaisses (15 à 30 %) par rapport aux techniques de dosage reposant sur la réaction de jaffé [34].

Les méthodes de référence validées par le JCTLM (Joint Commitee for Traceability in Laboratory Medicine) pour le dosage de la créatinine reposent exclusivement sur : la dilution isotopique associée à des méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse (IDMS): la dilution isotopique associée à la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-IDMS) [36, 37, 38] et la dilution isotopique associée à la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-IDMS) [39, 40].

En revanche, les méthodes par spectrométrie de masse sont beaucoup plus lourdes et coûteuses à mettre en œuvre et pour cette raison, elles ne sont utilisées

quasi exclusivement qu'au sein des laboratoires de référence et des laboratoires nationaux de métrologie.

II.5. Variations physiologiques

- Le sexe : la créatininémie varie selon le sexe, elle apparaît plus élevée chez l'homme. Cette différence serait liée à la masse musculaire plus importante chez l'homme [29].
- L'âge: elle est plus basse chez le nourrisson et plus élevée chez l'adulte.
- La grossesse: la diminution de la créatininémie au cours de la grossesse peut être attribuée à une hypervolémie [28].
- -Le régime nutritionnel : un régime riche en viande augmente le taux de la créatininémie par un apport exogène [29].

II.6. Variations pathologiques

Les variations pathologiques de la créatinine vont presque toujours dans le sens d'une augmentation.

➤ Augmentation de la créatininémie

La créatininémie augmente lors de :

- l'insuffisance rénale aiguë et chronique de toute étiologie.
- l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle.
- l'acromégalie, l'hyperthyroïdie.
- la prise de médicaments tels que: acide ascorbique, certaines céphalosporines, cimétidine, gentamycine, antiinflammatoires, lévodopa et méthylidopa, paracétamol, tobramycine [1].

➤ Diminution de la créatininémie

La créatininémie diminue lors de :

- l'affaiblissement et la réduction de la masse musculaire.
- la prise de médicaments tels que: les anabolisants, les antiépileptiques [1].

III. OBJECTIFS

➤ **Objectif général :**

- Etablir les valeurs usuelles de la créatininémie au sein d'une population adulte sénégalaise.

➤ **Objectifs spécifiques :**

- Calculer la valeur usuelle moyenne et les écarts-types de la créatininémie de la population d'étude.
- Déterminer la valeur usuelle de la créatininémie en fonction du sexe
- Déterminer la valeur usuelle de la créatininémie en fonction de l'âge.
- Etudier la variation de ces moyennes selon le sexe et l'âge.

DEUXIEME PARTIE :
TRAVAIL PERSONNEL

I. METHODOLOGIE

I.1. Type et cadre d'étude

L'étude adoptée dans ce travail est de type rétrospectif, transversal et analytique. Elle a été réalisée lors d'un bilan systématique chez des agents d'une entreprise de la place. Les prélèvements ont été effectués au sein de la société et le dosage de la créatinine a été réalisé au laboratoire de biochimie de la faculté de Médecine de Dakar du 18 avril 2016 au 26 mai 2016.

I.2. Population d'étude

La sélection de la population d'étude a été faite par tri à posteriori à partir des résultats portant sur 2192 sujets de nationalité sénégalaise, majoritairement masculins, bien portants, à partir du registre et des fichiers de données stockés. Mais seulement 1782 résultants ont été retenus.

I.3. Critères d'inclusion

Sont inclus tous les sujets présumés sains.

I.4. Critères de non inclusion:

Les sujets non inclus sont ceux qui sont diabétiques, hypertendus ou ayant un bilan rénal perturbé, ou qui n'étaient pas à jeun.

- ❖ Un formulaire de consentement écrit a été signé par les individus sélectionnés.

I.5. Recueil et traitements des échantillons

I.5.1. Conditions pré-analytiques

La principale condition pré-analytique est le respect d'un jeun de 12 heures au moins.

Tous les prélèvements veineux ont été effectués dans les tubes contenant de l'héparinate de lithium comme anticoagulant et acheminés au laboratoire dans des glacières.

I.5.2. Appareil d'analyses des échantillons

Après centrifugation le dosage de la créatinine plasmatique a été effectué grâce à un automate A15 BioSystems (France).



Figure 3 : L'analyseur A15 BioSystem

L'analyseur A15 BioSystem est un automate pour Diagnostic in vitro à accès aléatoire spécialement conçu pour réaliser des analyses cliniques de biochimie.

Les échantillons sont distribués dans un rotor de réactions thermostaté à 37°.

Les lectures optiques d'absorbance se font directement sur ce rotor [30].

I.5.3. Sérums de contrôle et calibrateurs

Pour l'automate A15 de BioSystem, le contrôle a été passé journalièrement avant toute analyse biochimique. Lorsque la valeur du contrôle est comprise dans l'intervalle indiqué par BioSystem (créatinine 2.05-3.07 mg/dl), cela permet de valider techniquement les résultats des spécimens des patients. Le contrôle utilisé est un contrôle normal.

I.5.4. Dosage de la créatinine plasmatique

Le dosage a été fait de façon automatique par méthode de jaffé. La valeur de la créatinine n'est validée techniquement que si la valeur de contrôle passée se situe dans l'intervalle de valeurs indiqué par le fabricant.

I.6. Traitement statistique des données

La saisie des données a été faite à l'aide du logiciel Excel 2007. L'analyse des données a été faite grâce au logiciel SPSS (Statistical Package for Science Social) version 18. Les moyennes entre les groupes ont été comparées à l'aide du l'analyse de la variance (ANOVA).

Toute différence inférieure à 0,05 a été considérée comme Statistiquement significative.

II. RESULTATS

II.1. Caractéristiques de la population d'étude

Nous avons eu à travailler sur un effectif de 1782 patients de sexe masculin et féminin dont l'âge moyen est de 38,83 ans avec des extrêmes allant de 18 à 77 ans.

II.1.1. Répartition de la population en fonction du sexe

Sur les 1782 sujets, 62,8% sont des hommes et les 37,2 % restants des femmes avec un sexe ratio de 1,69 (figure 4).

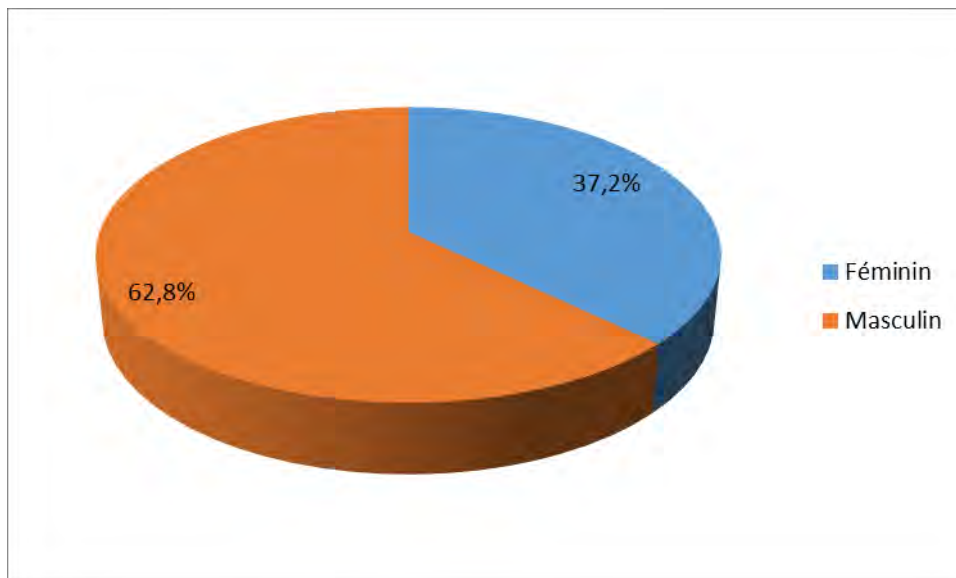


Figure 4 : Répartition de la population en fonction du sexe

II.1.2. Répartition de la population en fonction de l'âge

Les sujets âgés de moins de 30 ans et ceux de plus de 50 ans ont respectivement des pourcentages les plus faibles mais proches (18.4 %) et (18 %). La majorité de la population d'étude (40.5%) a entre 30 et 39 ans, suivie des sujets âgés de 40 à 49 ans (23.1%) Figure (5).

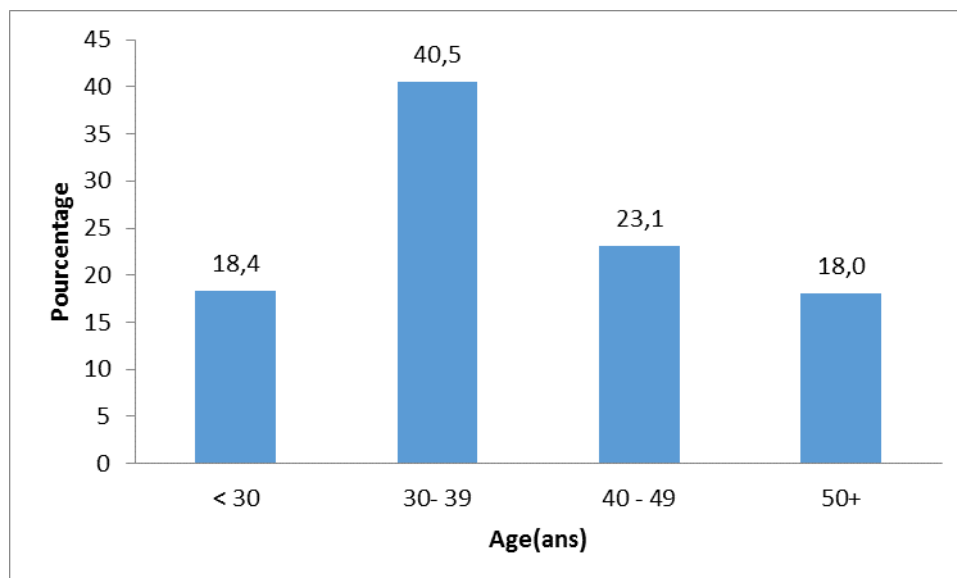


Figure 5 : Répartition de la population en fonction de l'âge.

II.1.3. Répartition de la population d'étude en fonction du sexe et de l'âge

On note une prédominance masculine suivant les différentes tranches d'âge en dehors de la tranche de moins de 30 ans où les femmes constituent la majorité.

On constate dans la tranche d'âge (30-39 ans) une augmentation de l'effectif aussi bien pour les hommes que pour les femmes suivie d'une diminution pour les tranches d'âge qui suivent (40-49 ans) et (50ans et plus).

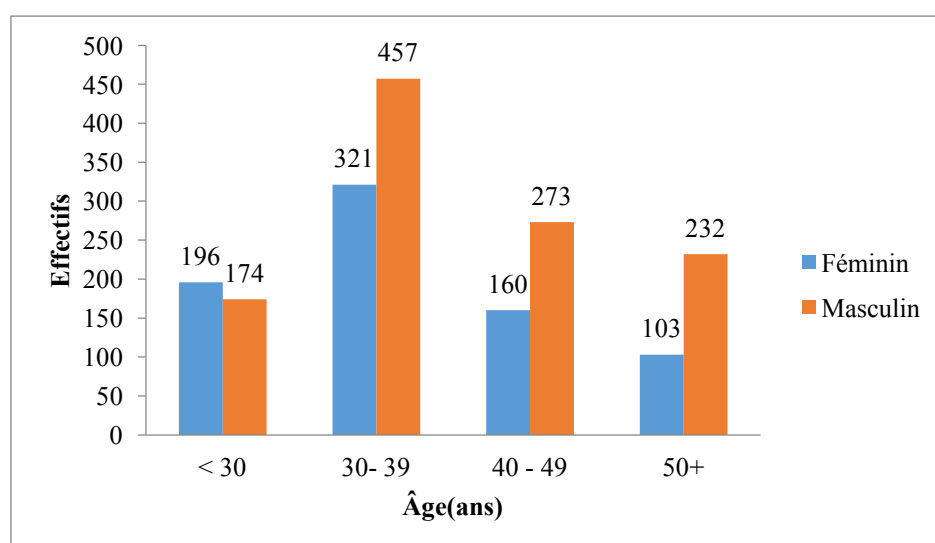


Figure 6 : Répartition de la population en fonction du sexe et de l'âge.

II.2. Valeurs usuelles moyennes de la créatininémie de la population d'étude

La valeur usuelle moyenne de la créatinine est de 8,16 mg/l +/- 1,58 mg/l. les valeurs minimales sont de 6 mg/l et les maximales de 13 mg/l.

II.3. Valeurs usuelles moyennes de la créatinine en fonction du sexe

Les hommes ont des valeurs moyennes plus élevées (8.81 mg/l) que les femmes (7,07mg/l) (tableau I).

Tableau I : Valeurs usuelles moyennes de la créatininémie en fonction du sexe.

	Moyenne et écart-type	Minimal	Maximal
Féminin	7,07 ± 1,06*	6	12
Masculin	8,81 ± 1,48*	6	13
Total	8,16 ± 1,58	6	13

L'analyse de variance des valeurs moyennes de la créatinine suivant le sexe montre une différence significative avec un $p=0,001$ ($p<0,05$).

II.4. Valeurs usuelles moyennes de la créatinine par tranche d'âge

Les valeurs usuelles moyennes de la créatinine varient avec l'âge et de façon croissante et significative. Pour les sujets de moins de 30 ans la moyenne est de 7,75mg/l +/- 1,44 mg/l.

Les sujets de 50 ans et plus ont des taux plus élevés de 8,42mg/l +/- 1,62 mg/l avec un minimum de 6 mg/l et un maximum de 13 mg/l.

Tableau II : Valeurs usuelles moyennes de la créatinine par tranche d'âge

	Moyenne et écart-type	Minimal	Maximal
< 30	7,75 ± 1,44*	6	13
30- 39	8,14 ± 1,58	6	13
40 - 49	8,34 ± 1,61	6	13
50+	8,42 ± 1,62*	6	13
Total	8,16 ± 1,58	6	13

L'analyse de variance des valeurs moyennes de la créatinine par tranche d'âge a permis d'obtenir une valeur de $p=0,0001$ ($p<0,05$).

II.5. Valeurs usuelles moyennes de la créatinine en fonction du sexe et de l'âge

Elles sont plus élevées chez les hommes avec une valeur de 8,81 mg/l contre 7,07 mg/l chez les femmes (Tableau III).

Tableau III : Valeurs usuelles moyennes de la créatinine par tranche d'âge et par sexe.

Age	Sexe		Total	<i>p</i>
	Féminin	Masculin		
< 30	6.93 ± 0.98	8,52 ± 1,38	7,75 ± 1,44	<0,001
30- 39	7.04 ± 1,05	8,79 ± 1,48	8,14 ± 1,58	<0,001
40 - 49	7,16 ± 1,03	8,87 ± 1,5	8,34 ± 1,61	<0,001
50+	7,26 ± 1,28	8,89 ± 1,5	8,42 ± 1,62	<0,001
Total	7,07 ± 1,06	8,81 ± 1,48	8,16± 1,58	<0,001

L'analyse de variance des valeurs moyennes de la créatinine par tranche d'âge a permis d'obtenir une valeur de $p < 0,001$ ($p < 0,05$). Cela traduit la variabilité des valeurs de la créatinine en fonction de l'âge. La valeur moyenne de la créatinine augmente significativement avec l'âge pour les deux sexes. Pour les hommes on a obtenu une valeur de $p = 0.023$ et chez les femmes une valeur de $p = 0.013$.

III. DISCUSSION

La population d'étude est constituée de sujets relativement jeunes. L'âge moyen est de 38,8 ans +/- 9,81 ans (30 et 39ans : 40.5%) avec une minimale de 18ans et une maximale de 77ans.

Le jeune âge de la population est probablement lié à l'entreprise qui elle-même recruterait les plus jeunes. Une étude similaire a été effectuée au Burkina Faso [31] sur une population moins grande constituée de 559 sujets âgés de 15 ans à 50 ans. Une autre étude en 2008 a été effectuée au mali sur une population très petite constituée de 50 individus âgés de 19 ans à 60 ans [12]. Armel herve et ses collaborateurs au cameroun ont travaillé sur 205 sujets résidant dans la ville de Ngaoundere âgés de 18 ans à 50 ans dont 50% des sujets sont âgés entre 18 - 30 ans [32].

La population d'étude est majoritairement masculine. En effet les hommes représentent 62.8% contre 37.2% de femmes (figure 4). Le sexe ratio est de 1.69. Cette différence observée serait probablement lié au choix de l'entreprise qui recrute plus des hommes, la mobilité plus facile du personnel masculin pour assurer le travail de terrain.

Contrairement à d'autres travaux, c'est le cas de Armel herve et ses collaborateurs leur population d'étude était composée de 118 femmes contre 87 hommes avec un sexe ratio de 0.73 [32]. Une autre étude au Burkina Faso représentait 48,12% d'hommes et 51,88% de femmes avec un ratio de 0.92 [31].

La valeur usuelle moyenne de la créatininémie dans la population générale est de 8,16mg/l +/- 1,58 mg/l.

Selon les tranches d'âge considérées, le taux de la créatininémie varie de façon croissante c'est-à-dire plus l'âge avance, plus grande est la créatininémie. Les sujets de plus de 50 ans ont donc un taux de créatinine beaucoup plus élevé que les plus jeunes de 18 ans. Nos données confirment celles de la littérature.

En effet, l'augmentation de la créatinine avec l'âge est liée au vieillissement physiologique qui entraîne des modifications anatomiques et fonctionnelles rénales avec une diminution de la filtration glomérulaire.

Cependant, la valeur usuelle de la créatinémie est plus élevée chez les hommes (8.81mg/l) que chez les femmes (7.07mg/l) avec une différence significative de $p < 0,001$. En effet, il est généralement admis que le taux de la créatinine varie largement en faveur du sexe masculin [41]. Cette différence pourrait être due à la masse musculaire plus élevée chez l'homme comparativement à la femme. Ce résultat est superposable aux données de la littérature. En effet, les travaux d'Armel herve et collaborateurs avaient obtenu une valeur moyenne de la créatininémie plus élevée que celle de notre population pour les hommes de ($11,1 \pm 1,3 \text{ mg /l}$) en comparaison avec les femmes ($8,2 \pm 1,1 \text{ mg /l}$) ($P = 0,04$) [32]. La même observation a été rapportée par une étude au Mali qui trouve aussi une valeur moyenne plus élevée que la notre (11 mg/l) avec une minimale de 5 mg/l et un maximum de 17 mg/l [12].

Une étude faite au Burkina Faso a rapporté une moyenne de 9,61 mg/l, chez les hommes (10,58mg/l) et chez les femmes (8,61mg/l) [31].

Si tous ces résultats font état de la valeur plus importante de la créatininémie chez les hommes, il faut noter aussi que ces résultats diffèrent d'un pays à l'autre (tableau IV).

Ces variations peuvent se rapporter non seulement à la technique analytique donnée, mais dépendent également des caractéristiques de la population concernée. Les facteurs environnementaux, anthropométriques et alimentaires influenceraient probablement ces valeurs.

Il a été démontré que la créatinine est plus élevée de (6%) chez les individus de race noire que chez les individus de race blanche, quel que soit le sexe [33]. Cette différence serait attribuée à des facteurs génétiques, exprimés en terme de masse musculaire, d'activité physique, et indirectement de facteurs nutritionnels.

La valeur usuelle de la créatininémie propre à chaque population ne peut se soustraire de l'influence de ces différents facteurs.

Tableau IV : Comparaison des valeurs usuelles moyennes de la créatininémie des différentes études.

Auteurs	Pays Effectif	Moyennes d'âge (ans)	Valeurs usuelles moyennes de la Créatinine (mg /l)	Intervalles de Référence (mg /l)	Années d'étude
Notre étude	Sénégal (1782)	38.5	8,16	6 - 13	2017
Sidi SIBY [14]	Mali (50)	39.5	11	6 - 12	2008
NJIKEUTCHI FRANCOISE [33]	Burkina Faso (559)	32.5	9,61	5.8 -13.4	2003
Armel harve [34]	Cameroun (205)	34	9.43	6 - 14	2016

CONCLUSION

La définition des valeurs usuelles a fait l'objet de nombreuses études, particulièrement en Europe. Les normes ainsi mises en évidence sont propres aux populations étudiées.

Dans notre travail, nous avons voulu établir les valeurs usuelles de la créatininémie sur un échantillon de 1782 individus de nationalité sénégalaise venant de diverses régions du pays et travaillant tous dans une société de la place.

Le dosage de la créatinine a été effectué par méthode de jaffé.

Notre population d'étude était majoritairement masculine avec 62,8% d'hommes et 37,2 % de femmes.

Nous avons obtenu une valeur usuelle moyenne de la créatininémie dans la population d'étude de 8,16mg/l +/- 1,58 mg/l. Les valeurs minimales sont de 6 mg/l et les maximales de 13 mg/l.

Elles sont significativement plus élevées chez les hommes (8.81mg/l) que chez les femmes (7.07mg/l)

Selon les tranches d'âge considérées, la valeur de la créatininémie varie de façon croissante avec l'âge.

Il ressort de cette étude que l'utilisation des valeurs de référence européennes pour interpréter les résultats de sujets africains pourraient induire des erreurs d'appréciation par excès ou par défaut .Donc nos résultats aideront néanmoins les prescripteurs dans l'interprétation de la créatininémie.

REFERENCES

1) Njikeutchi. F (1674)

Contribution à l'établissement des valeurs de référence de paramètres biologiques chez le Burkinabè adulte: Evaluation de cinq constituants biochimiques au service de chimie biologie du Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo (C.H.N.Y.O) à Ouagadougou

THESE : PHARM : 2003 : N°14

2) Asmae A.

Valeurs usuelles des transaminases chez une population sénégalaise de cadres moyens.

MEMOIRE : DES BC : 2016 : N°175

3) J Kroo., Saxtrup O. (1998).

On the use of data for the definition of reference intervals in clinical chemistry.

Scandinavian journal of clinicaland-laboratory- investigation; 58 (6) : 469-473.

4) Siest G. (1981).

Les concepts de valeurs de référence et de valeurs usuelles.

Dans: Interprétation des examens de laboratoire, 2ème Edition.

Vandoeuvre-Nancy: Ed. Karger: 14•19.

5) Siest G., Henny J., Schiele F., Guéguen R. (2000).

Le concept des valeurs de référence . Ses relations avec les sources de variations des examens de laboratoire.

Dans: Référence en Biologie clinique, 2ème Edition.

Paris: Elsevier Paris: 23-41.

6) Edwige . A (1975)

Contribution à l'établissement des valeurs de référence de paramètres biologiques chez l'adulte burkinabé : Evaluation de cinq paramètres représentatifs de l'activité enzymatique au service de Chimie Biologie du Centre Hospitalier National Yalgado OUEDRAOGO (CHN-YO) à OUAGADOUGOU

THESE : PHARM : 2003 : N°13

7) Henny J.

Concept de valeurs de référence.

EMC - Biologie médicale 2015;10(3):1-10

[Article 90-65-0080-A].

8) Dybkaer R.

Approved recommendation on the theory of reference values (1987).

Presentation of observed values related to reference values ;

J Clin Chem Clin Biochem, (part 6), 1987, p (657-662).

9) Pettiler C.

Approved recommendation on the theory of reference values : Selection of individuals for the production of reference values ;

J Clin Chem Clin Biochem, (Part 2), 1987, p (639-644).

10) Stokes P. et O'Connor G.

“Development of a liquid chromatography-mass spectrometry method for the high-accuracy determination of creatinine in serum”,

J.Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed.

Life Sci., 794, 1, 2003, 125-136

11) Bernard S.

Biochimie clinique. 2^édition.

Paris: Maloine, 1989 : 384.

12) M. Sidi Siby

Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako

THESE : Med .2008.

13) Bernard S.

Biochimie Clinique instruments et techniques 2^éme édition.

Maloine, 1989 . 143-147p.

14) Zouheir Alami O.

Etude de la stabilité de la créatinine et de l'urée plasmatiques en fonction de la température et de la durée de conservation

MEMOIRE : DES-BC : 2014 : N°883

15) Durand G., Beaudoux JL.

Biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives ;

Lavoisier, 2011, p (39-43, 47-48, 211-224)

16) Lacour B.

Créatinine et fonction rénale.

Néphrologie 1992 ;13 :78-81

17) Rule A.D., Larson T.S, Bergstralh E.J.

Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate : accuracy in good health and in chronic kidney disease.

Ann Intern Med, 2006, 145, 247-54

18) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.
Recommandations pour la pratique clinique.

Paris :ANAES ;2002, 124p.

19) Lawson N. et al.

“Creatinine assays : time for action ?”

Ann. Clin. Biochem., 39, 2002, 599-602.

20) Myers G.L. et al.

“Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program”,

Clin. Chem., 52, 2006, 5-18.

21) Seronie-Vivien S. et al.

« SFBC “Créatinine” de la section“Assurance qualité”. Dosage de la créatininémie en 2003 : état des lieux analytiques et essai de standardisation de l'étalonnage »,

Ann. Biol. Clin., (Paris), 62, 2004, 165-75.

22) Stockl D. et Reinauer H.

“Candidate reference methods for determining target values for cholesterol, creatinine, uric acid, and glucose in external quality assessment and internal accuracy control. I. Method setup”,
Clin. Chem., 39, 6, 1993, 993-1000.

23) Panteghini M., Myers G.L., Miller W.G.

“The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function”
Clin. Chem. Lab. Med., 44, 10, 2006, 1287-92.

24) Vincent DELATOUR¹, Béatrice LALERE¹.

Développement d’une méthode de référence pour le dosage de la créatinine pour améliorer le diagnostic et le suivi de l’insuffisance rénale.
Revue française de métrologie no 26, Volume 2011-2

25) Miller W.G. et al.,

“Creatinine measurement : state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization”,
Arch. Pathol. Lab. Med., 129, 3, 2005, 297-304.737-42.

26) Carobene A. et al.

“Creatinine measurement proficiency testing : assignment of matrix-adjusted ID GC-MS target values”,
Clin. Chem., 43, 1997, 1342-7.

27) Houat O.

P-Créatinine. Variations biologiques et valeurs de référence.

Dans: Interprétation des examens de laboratoires. Centre de médecine préventive, Vandoeuvre-Nancy, Ed. Karger, 1981, p 170-185.

28) Houat O.

Créatinine. Dans: Références en Biologie clinique, option biologie, 2^{ème} édition, 2000, Elsevier .

Paris: 232 -243.

29) Blacque-Belair A., Blacque- Belair N.

L'infirmière et les examens biologiques cliniques. 2^{ème} édition.

Paris: Maloine, 1999 : 479.

30) BIOSYSTEMS.

Manuel d'utilisation de l'analyseur A15.08-2006, 6-13p

31) J. Sakande, J.-L. Coulibaly, F.

Établissement des valeurs de référence de 15 constituants biochimiques sanguins chez l'adulte burkinabé à Ouagadougou (Burkina Faso) 2004 ,vol 62 , no 2

32) Armel Herve Nwabo Kamdje .

Estimation des valeurs de référence des produits biochimiques Paramètres

Exploration de la fonction rénale chez les adultes

Ngaoundéré, Cameroun – IBGG 2017, vol 3, no 1.

33) Houot O. Créatinine. In : Siest G.

Référence en biologie Clinique.

Paris : Elsevier, 1990 ; 233-45.

34) M.Amadou SY

Comparaison de deux méthodes de dosage de la créatinine en milieu hospitalier.

THESE : PHARM : 2000 : N°5.

35) Solberg H.E.

Approved recommendation on the theory of reference values : The concept of reference values (Part1)

J Clin Chem Clin Biochem, 1987, p (336-342).

36) Stockl D. et Reinauer H.

“Candidate reference methods for determining target values for cholesterol, creatinine, uric acid, and glucose in external quality assessment and internal accuracy control. I. Method setup”,

Clin. Chem., 39, 6, 1993, 993-1000.

37) Siekmann L.

“Determination of creatinine in human serum by isotope dilution-mass spectrometry. Definitive methods in clinical chemistry”, IV., J.

Clin. Chem. Clin. Biochem., 23, 3, 1985, 137-44.

38) Thienpont L.M. et al.

“Candidate reference method for determining serum creatinine by isocratic HPLC: validation with isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry and application for accuracy assessment of routine test kits”,
Clin. Chem., 41, 7, 1995, 995-1003

39) Dodder N.G. et al.

“Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS”,
Clin. Chem., 53, 9, 2007, 1694-9

40) Stokes P. et O’Connor G.

“Development of a liquid chromatography-mass spectrometry method for the high-accuracy determination of creatinine in serum”, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 794, 1, 2003, 125-136.

41) Durant G. beaudeux JL.

Biochimie médicale : marqueur actuels et perspectives.
Lavoisier 2011 : p140-155

DETERMINATION DES VALEURS USUELLES DE LA CREATININEMIE DANS UNE POPULATION ADULTE SENEGALAISE

RESUME

Contexte et but :

L'objectif de notre étude était d'établir des valeurs usuelles de la créatininémie dans une population adulte sénégalaise afin de contribuer à l'amélioration de l'interprétation des résultats d'analyses effectuées dans nos laboratoires.

Méthodologie :

L'étude est rétrospective allant d'avril à mai 2016 au laboratoire de biochimie de la faculté de Médecine de pharmacie et d'odontologie (FMPO/UCAD). Notre population d'étude était constitué de 1782 sujets et le dosage de la créatinine a été réalisé par méthode de jaffé. Les valeurs usuelles moyennes et les écarts-types ont été calculés grâce au logiciel SPSS version 18.

Résultats :

La population est majoritairement masculine (62,8%) contre (37,2 %) chez la femme et âgée de 18 à 77ans avec un âge moyen de 38.5. La valeur usuelle moyenne de la créatininémie est de 8,16mg/l +/- 1,58 mg/l. Elle est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes et croit avec l'âge pour les deux sexes.

Conclusion :

Il ressort de cette étude que l'utilisation des valeurs de référence européennes pour interpréter les résultats de sujets africains pourrait induire des erreurs d'appréciation par excès ou par défaut. Donc nos résultats aideront néanmoins les prescripteurs dans l'interprétation de la créatininémie.

Mots clés : Valeurs usuelles, Créatininémie.

Docteur Hajar DAHREDDINE