

## Etude du polymorphisme CTS3 (G73A) du gène de la cystatine C chez les diabétiques type 2

S. Triki <sup>a</sup> (Dr), A. Fakhfakh <sup>b</sup> (Dr), I. Mabrouk <sup>c</sup> (Dr), F. Neffati <sup>b</sup> (Pr), A. Omezzine <sup>c</sup> (Pr), MF. Najjar <sup>b</sup> (Pr)

a Direction Régionale de la Santé Monastir, Monastir, TUNISIE ; b Laboratoire de Biochimie-Toxicologie CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, TUNISIE ; c Laboratoire de Biochimie CHU Sahloul, Sousse, TUNISIE

### INTRODUCTION

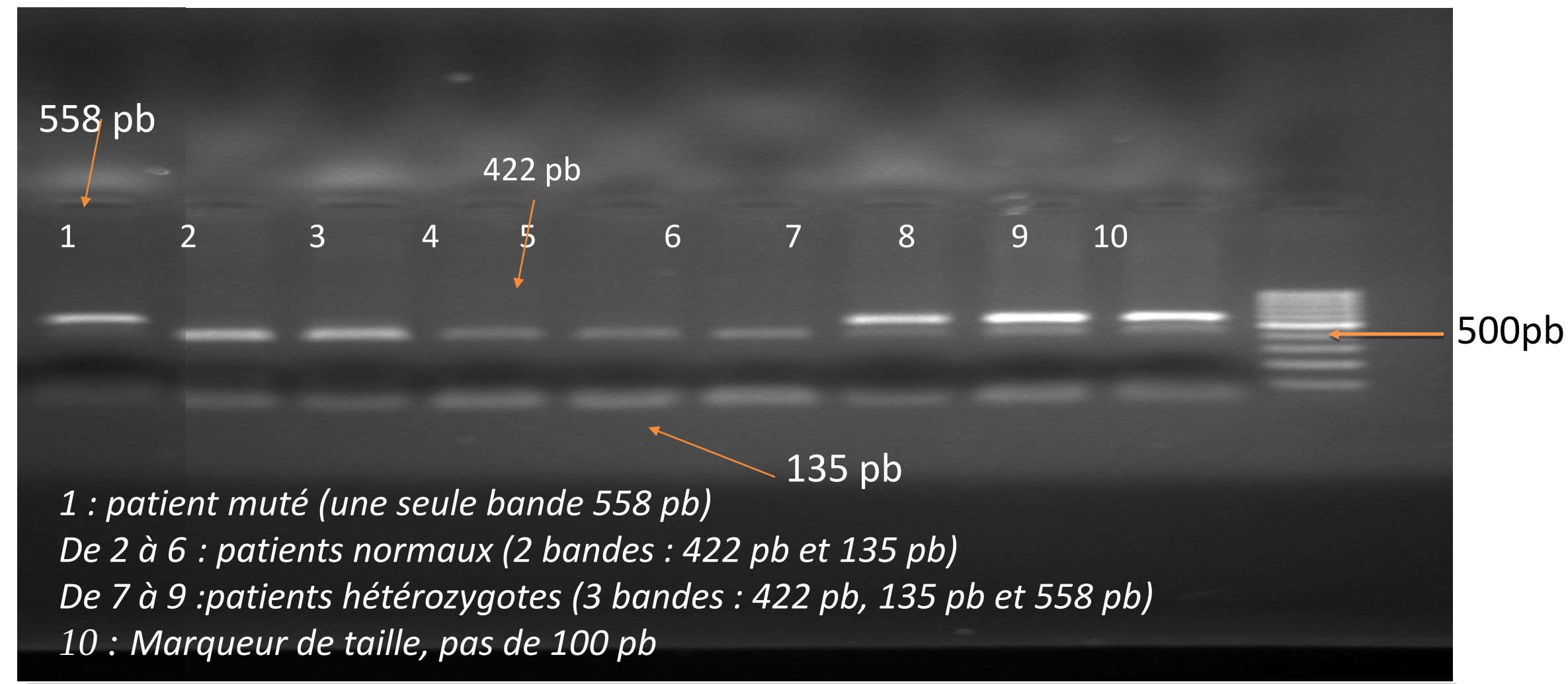
- ❑ La cystatine C a été introduite dans les scores de risque cardiovasculaire.
- ❑ L’objectif de notre étude est d’évaluer l’association entre le polymorphisme (G73A) du gène CTS3 de la cystatine C et l’atteinte cardiaque chez les diabétiques type 2 (DT2) pour vérifier si l’augmentation observée chez les DT2 et son association avec un risque accru de survenue de MCV est génétiquement indépendante.

### Patients et méthodes

- Population d'étude:246 DT2 et 75 contrôles.
- Le dosage de la cystatine C a été effectué sur COBAS®6000.
- Extraction de l’ADN par méthode *salting out*
- Etude du gène CTS3 par PCR-RFLP : La présence d’une mutation abolit le site d’action de l’enzyme de restriction Sac II (Fermentas,Vilnius,Lituanie)

### Résultats et Discussion

Electrophorèse des produits de la digestion (enzyme SacII) du produit de la PCR pour le génotypage du polymorphisme G73A du gène de la cystatine C



|             | bandes     | Cystatine C G73A                       |
|-------------|------------|----------------------------------------|
| Normal (GG) | 2 -3-4-5-6 | 422 et 135 pb G/G (homozygotes)        |
| Muté (AA)   | 1          | 558 pb A/A (homozygotes)               |
| Hétéro (GA) | 7-9        | 558, 422 et 135 pb G/A (hétérozygotes) |

Répartition de la population selon le polymorphisme G73A du gène CST3 de la cystatine C

| Cystatine C G73A                           | Contrôles        | Diabétiques type 2 | p     |
|--------------------------------------------|------------------|--------------------|-------|
| Normal (GG)                                | 66,2%            | 70,6%              | 0,033 |
| Hétérozygote (GA)                          | 27%              | 15,3%              |       |
| Muté (AA)                                  | 6,8%             | 14,1%              |       |
| Fréquence allélique : Allèle G<br>Allèle A | 79,73%<br>20,27% | 78,30%<br>21,70%   | 0,401 |

Variation des concentrations de la cystatine C en fonction des génotypes du polymorphisme G73A du gène CST3 de la cystatine C

| Génotype          | Population totale | Diabétiques type 2 | Contrôles        | p      |
|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|--------|
| Normal (GG)       | 1,00 [0,42-3,41]  | 1,04 [0,49-3,41]   | 0,89 [0,42-2,82] | <0,001 |
| Hétérozygote (GA) | 0,89 [0,44-1,82]  | 0,98 [0,45-1,82]   | 0,78 [0,44-1,28] | 0,002  |
| Muté (AA)         | 0,96 [0,54-1,79]  | 1,00 [0,68-1,79]   | 0,71 [0,54-1,06] | 0,038  |
| p                 | 0,038             | 0,367              | 0,143            |        |
| p*                | 0,078             | 0,046              | 0,315            |        |

p\* ajustement en fonction des facteurs confondants (l’âge, l’HTA, la dyslipidémie, la dysthyroïdie, l’ancienneté de diabète > 10 ans, l’IR et la néphropathie).

Variation génotypique du polymorphisme G73A du gène CST3 de la cystatine C en fonction de la présence ou non d’atteinte cardiaque

|                         | Génotype            | Contrôles        | Diabétiques type 2 | p2    | p1    |
|-------------------------|---------------------|------------------|--------------------|-------|-------|
| Sans atteinte cardiaque | Normal n (%)        | 45 (65,2%)       | 132 (69,1%)        |       | 0,042 |
|                         | Cystatinémie (mg/L) | 0,89 [0,42-1,33] | 1,00 [0,97-1,87]   | 0,004 |       |
|                         | Hétérozygote n (%)  | 19 (27,5%)       | 30 (15,7%)         |       |       |
|                         | Cystatinémie (mg/L) | 0,80 [0,44-1,28] | 0,97 [0,45-1,68]   | 0,010 |       |
|                         | Muté n (%)          | 5 (7,2%)         | 29 (15,2%)         |       |       |
|                         | Cystatinémie (mg/L) | 0,71 [0,54-1,06] | 0,95 [0,68-1,79]   | 0,063 |       |
|                         | p3                  | 0,188            | 0,530              |       |       |
| Avec atteinte cardiaque | Normal n (%)        | 4 (80,0%)        | 34 (77,3%)         |       | 0,613 |
|                         | Cystatinémie (mg/L) | 0,79 [0,72-2,82] | 1,21 [0,90-3,41]   | 0,102 |       |
|                         | Hétérozygote n (%)  | 1 (20,0%)        | 6 (13,6%)          |       |       |
|                         | Cystatinémie (mg/L) | 0,67             | 1,12 [0,81-1,82]   | 0,286 |       |
|                         | Muté n (%)          | 0 (0%)           | 4 (9,1%)           |       |       |
|                         | Cystatinémie (mg/L) | —                | 1,25 [1,20-1,65]   |       |       |
|                         | p3                  | 0,157            | 0,439              |       |       |

Fréquences génotypiques du polymorphisme G73A du gène CST3 de la cystatine C dans différentes études

| Etude                          | Population                           | Génotype GG | Génotype GA | Génotype AA |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Noto et al (2005) (Italie)     | Contrôles (n = 61)                   | 73,77%      | 22,95%      | 3,28%       |
|                                | Syndrome coronarien aigu (n = 61)    | 72,13%      | 22,95%      | 4,92%       |
| Akerblem et al (2014) (Sweden) | Syndrome coronarien aigu (n = 18624) | 61,02%      | 34,10%      | 4,88%       |
| Narcimas et al (2006) (Italie) | Sujets sains (n = 186)               | 67,74%      | 29,57%      | 2,69%       |
| Wang et al (2008) (Chine)      | Sujets sains (n = 376)               | 71,28%      | 25,00%      | 3,72%       |

❖ Première étude tunisienne portant sur le gène CST3 de la cystatine C.

❖ La répartition de la population selon le polymorphisme se rapproche des études de Nato et al. (Int J cardiol. 2005)

❖ Noto et al: la cystatine C diminuent en passant du génotype GG au génotype AA. Ce résultat concorde avec les nôtres chez les contrôles en absence et en présence d’atteinte cardiaque et chez les diabétiques uniquement en absence d’atteinte cardiaque.

❖ Chez les DT2, la variation de la cystatinémie en fonction du génotype est significative après ajustement en fonction des facteurs confondants. L’augmentation de la cystatinémie est toujours significative chez les DT2 par rapport aux contrôles quelque soit le génotype.

❖ Aucune association significative entre ce polymorphisme et l’atteinte cardiaque n’a été trouvée (p = 0,450 pour les DT2 et p = 0.745 pour les contrôles) : résultats concordants avec les travaux de Åkerblom et al ( Am Heart J.2014).

❖ Erikson et al (Ateriolscler Thromb Vasc Biol.2004): l’allèle G du polymorphisme G82C, l’allèle G du polymorphisme T78G, l’allèle A du polymorphisme G5A de la région promotrice du gène de la cystatine C ainsi que l’allèle C du polymorphisme A4C et l’allèle A du polymorphisme A148G sont associés aux concentrations plus basses de la cystatine C.

➤ En l’absence de pathologies, certains polymorphismes du gène de la cystatine influencent les concentrations de la cystatine C. Cependant, en cas d’une pathologie chronique comme le diabète, l’angor ou l’IDM, il semble que les concentrations de la cystatine C sont sujettes à d’autres facteurs influençant (Galteau et al. Clin ChemLab Med 2001).

### CONCLUSION

❑ Nous n’avons pas trouvé d’association entre le polymorphisme G73A du gène CST3 de la cystatine C et la survenue des maladies cardiovasculaires chez notre population.