

ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE DU QUÉBEC

RÉDACTEUR EN CHEF

France Desjarlais

Département de biochimie
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
5415, boul. de l'Assomption
Montréal, QC, H1T 2M4
Tél.: (514) 252-3585
Télé.: (514) 252-3831
Courriel: fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

ÉDITEUR

Yves Legault

Service de biochimie
Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur
135, boul. Claude David
Repentigny, QC, J6A 1N6
Tél.: (450) 654-7525 poste 2152
Télé.: (450) 470-2606
Courriel: yves.legault@ssss.gouv.qc.ca

PUBLICITÉ

Yves Legault

Service de biochimie
Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur
135, boul. Claude David
Repentigny, QC, J6A 1N6
Tél.: (450) 654-7525 poste 2152
Télé.: (450) 470-2606
Courriel: yves.legault@ssss.gouv.qc.ca

IMPRIMEUR

Imprimerie Bernier Inc.

610, rue Lavoisier
Repentigny, QC, J6A 8J6
Tél.: (450) 654-4000
Télé.: (450) 654-8001
Courriel: ibi@qc.aira.com

ISSN 1705-6322

TIRAGE: 500 exemplaires
Poste-publications
Convention No 434 108

Les *Annales de biologie clinique du Québec* sont publiées par la Société québécoise de biologie clinique (SQBC).

L'édition est assurée par le président du comité des Annales qui agit à titre de rédacteur en chef.

COMITÉ DES ANNALES 2002-2003

Caroline Albert, France Desjarlais, Claire Dupuis,
Yves Legault, M'Bark Sadouk.

CORRESPONDANCE

Toute correspondance doit être adressée au rédacteur en chef dont l'adresse apparaît ci-contre.

PUBLICITÉ

Toute demande d'insertion publicitaire doit être adressée au responsable de la publicité dont l'adresse apparaît ci-contre.

ABONNEMENTS

Toute demande d'abonnement doit être transmise à l'éditeur dont l'adresse apparaît ci-contre. La revue est distribuée gratuitement aux membres de la SQBC et à toute personne ou organisme désireux de la recevoir.

CHANGEMENT D'ADRESSE

Toute demande de changement d'adresse doit être transmise à l'éditeur dont l'adresse apparaît ci-contre.

MANUSCRITS

Les manuscrits doivent se conformer aux normes décrites dans l'*Avis aux auteurs*.

DROIT D'AUTEUR

Les articles publiés dans les *Annales de biologie clinique du Québec* sont protégés par la loi canadienne du droit d'auteur. Toute demande de reproduction dans un but de publication ultérieure doit être acheminée à l'éditeur qui est la seule personne habilitée à en délivrer l'autorisation.

DÉPÔTS LÉGAUX

Bibliothèque nationale du Canada.
Bibliothèque nationale du Québec.

Le contenu des articles et des annonces publicitaires apparaissant dans les *Annales de biologie clinique du Québec* ne doit pas être considéré comme officiellement endossé par la Société québécoise de biologie clinique.

Sommaire	Page
La transferrine déficiente en hydrates de carbone (CDT)	
Une brève revue.	3
Robert Robitaille	
La stéatohépatite non alcoolique (NASH)	
Aspects cliniques et biochimiques.	11
M'Bark Sadouk, Nada Alaaeddine	
Hyperaldostéronisme primaire	
Marie-Josée Champagne	15
Chroniques	
Pharmaco-toxico :	
Contribution des alcools à l'écart osmotique du sérum.	21
Bernard Vinet	
Actualités médicales et scientifiques.	24
Gaston Lalumière	
Fiches cliniques.	27
France Desjarlais	
Accréditation des laboratoires cliniques :	
Pendant ce temps-là, sur l'autre rive de L'Outaouais..	30
Maurice Dupras	
Vingt-cinquième congrès annuel de la SQBC.	32
Maurice Dupras	
Sites Internet intéressants en biologie clinique.	33
George Hilal	
Courrier.	
« Mesure de la testostérone circulante chez l'homme »	34
Jean Mailhot	
Réponse: Raymond Lepage	
<hr/>	
Annonces	
NOVA biomedical	C2
SQBC	36

LA TRANSFERRINE DÉFICIENTE EN HYDRATES DE CARBONE (CDT) : UNE BRÈVE REVUE.

Robert Robitaille, Ph.D.

Résident en biochimie clinique (DEPD)
Faculté de médecine, Université de Montréal
Département de biochimie
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
5415 boul. de L'Assomption
Montréal, Qc, H1T 2M4.
rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca

Ce texte a été rédigé à partir d'une dissertation préparée dans le cadre d'un cours universitaire.

INTRODUCTION

L'alcoolisme se définit comme le développement de déviations et de troubles morbides associés à la consommation prolongée de quantités excessives d'alcool. Cette maladie a des répercussions socio-économiques très importantes. Par exemple, il est estimé qu'au Canada l'abus d'alcool a coûté 7,5 milliards de dollars en 1992 résultant de l'application des lois, des coûts directs en soins de santé et de la perte de productivité due à l'absentéisme et à la mortalité prématurée (1). En 1993, un adulte sur 10 (9,2%) a déclaré avoir des problèmes causés par la consommation d'alcool, les plus fréquents se situant au niveau de la santé physique (5,1%) et de la situation financière (4,7%) (1). On estime que la consommation d'alcool a causé 6 503 décès (4 681 hommes et 1 823 femmes) en 1995 et 80 946 hospitalisations (51 765 hommes et 29 181 femmes) en 1995-1996 (1). Les décès étaient surtout dus à des accidents de la route (42% présentaient une alcoolémie et 35% un taux supérieur à la limite légale de 0,08%), à des cirrhoses alcooliques ou à des suicides. La plupart des hospitalisations étaient dues à des chutes accidentelles, au syndrome de dépendance à l'alcool ou à des accidents de la route (1).

L'alcoolisme est une maladie qui peut être difficile à diagnostiquer car elle est souvent asymptomatique. De plus, les alcooliques maîtrisent plutôt bien l'art de dissimuler et de dénier leur dépendance et peuvent ainsi déjouer les épreuves faisant appel à des questionnaires. Lorsqu'il y a des symptômes causés par des dommages généralement irréversibles aux organes, on peut facilement les confondre avec d'autres symptômes de maladies plus communes. Il en résulte que moins de 50% des patients alcooliques qui demandent des soins médicaux sont correctement identifiés par les médecins et ceux qui sont identifiés le sont souvent grâce à leur propre confession (2). Il est donc important de pouvoir compter sur des indicateurs biologiques qui permettent d'évaluer objectivement la consommation d'alcool.

En plus des questionnaires (CAGE, MAST et AUDIT) (2) et des indicateurs biologiques classiques, comme l'éthanol, la gamma-glutamyltransférase (GGT), l'aspartate et l'alanine aminotransférases (AST, ALT) et le volume globulaire moyen (MCV) (2-5), de nouveaux indicateurs biologiques ont été proposés tels que l'AST mitochondriale (2,5), la β -hexosaminidase (2), le 5-hydroxytryptophol (2,5,6), les protéines liées à l'acétaldéhyde (acetaldehyde adducts) (2,58) et la transferrine déficiente en hydrates de carbone (CDT) (2-14). La CDT ressort

de nombreuses études comme étant l'un des meilleurs indicateurs de la consommation d'alcool.

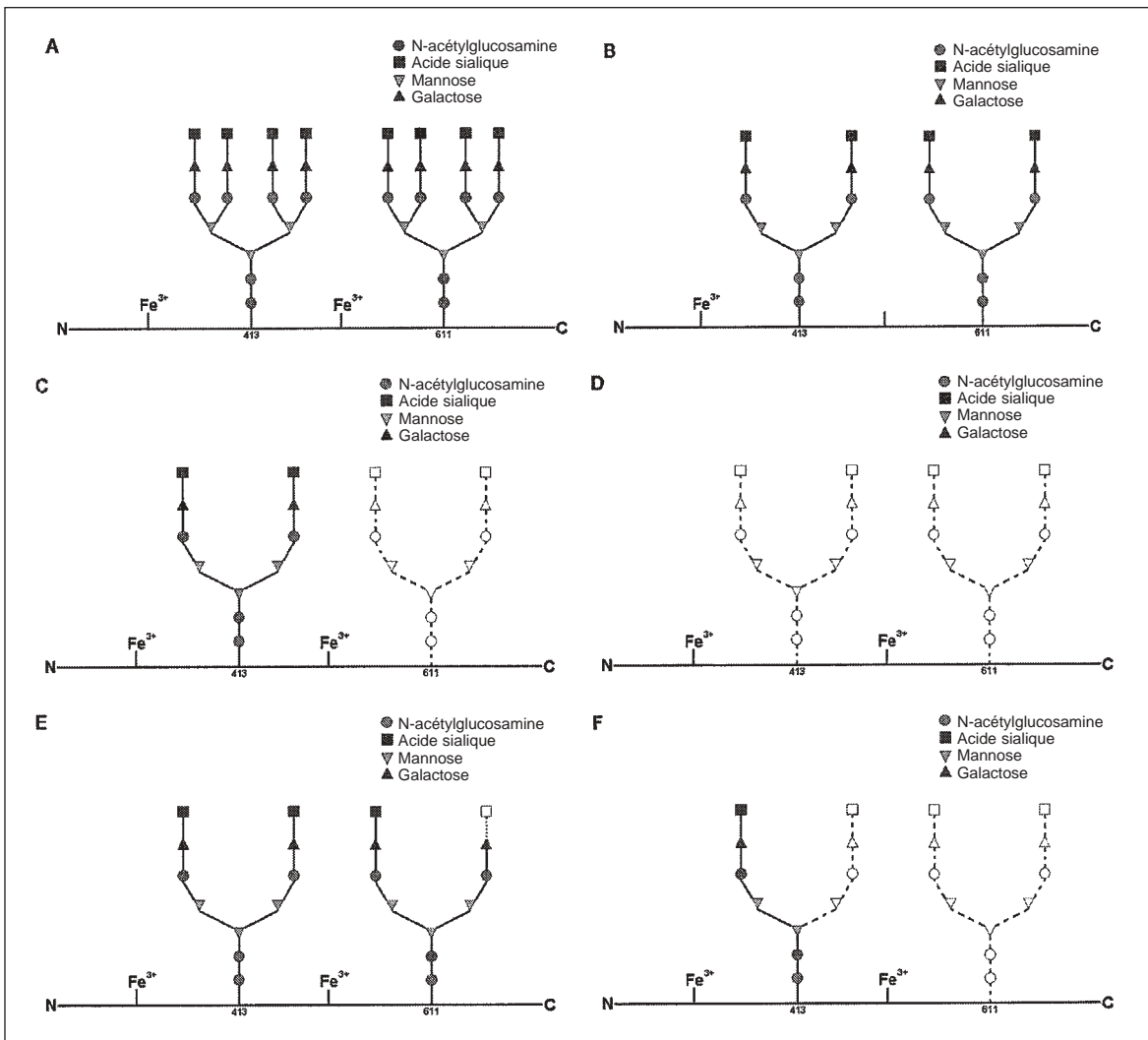
STRUCTURE ET FONCTION DE LA TRANSFERRINE

La transferrine est une glycoprotéine (β_1 -globuline) synthétisée principalement par le foie bien que plusieurs autres sites de synthèse aient été identifiés (production locale par les cellules réticulo-endothéliales, les cellules de Sertoli, les ovaires...). Son poids moléculaire varie de 75,37 à 79,61 kDa. Elle est constituée d'une seule chaîne de 679 acides aminés et est séparée en deux domaines globulaires (N-terminal 1-336 et C-terminal 337-679). Chaque domaine est capable de lier un atome Fe^{3+} et un anion (généralement carbonate ou bicarbonate) ce qui fait de la transferrine le principal transporteur sanguin du fer. Alternativement, la transferrine peut lier divers polycations. Le domaine C-terminal possède deux chaînes glycaniques fixées sur des résidus d'asparagine aux positions 413 et 611. La mesure du taux sérique de la transferrine est surtout utilisée dans le diagnostic différentiel de la malnutrition, de l'inflammation aiguë, de l'infection, des désordres de la fonction rénale et des désordres hématologiques en particulier de l'anémie ferriprive. L'augmentation sérique de la transferrine dans ce type d'anémie s'explique par une augmentation de sa synthèse et son dosage sériel permet de suivre l'efficacité du traitement. Des niveaux élevés de transferrine sont également observés durant la grossesse et lors de la prise d'oestrogènes. La transferrine est une protéine de phase réactionnelle aiguë négative, de sorte que des niveaux abaissés sont associés à l'inflammation ou au développement de tumeurs malignes. Les maladies hépatiques, la malnutrition, et la perte chronique de protéines provoquent aussi une diminution des taux sériques de transferrine.

NIVEAUX D'HÉTÉROGÉNÉITÉ DE LA TRANSFERRINE

La transferrine présente plusieurs niveaux d'hétérogénéité qui influencent son comportement électrophorétique (pI qui varie de 5,2 à 5,9). Le premier niveau d'hétérogénéité se situe sur le plan de la séquence protéique (10,14). Au moins 38 variantes découlant de la substitution d'un ou de plusieurs acides aminés ont été identifiées. Trois types sont observés couramment: le type C (standard), le type B (migration anodique) et le type D (migration cathodique). Seize sous-types sont connus pour le type

Figure 1
Isoformes de la transferrine



A. Octasialo-Fe₂-transferrine : forme théorique constituée de 2 chaînes glycaniques tétra-antennées. **B.** Tétrasialo-Fe_{1N}-transferrine : forme la plus abondante dans le plasma et constituée de 2 chaînes bi-antennées. **C.** Disialo-Fe₂-transferrine constituée d'une chaîne bi-antennée. La CDT la plus abondante dans le plasma. Elle se lie au récepteur des asialoglycoprotéines et au récepteur de la transferrine. **D.** Asialo-Fe₂-transferrine : deuxième CDT la plus abondante dans le plasma. Noter l'absence des chaînes glycaniques. Elle se lie au récepteur des asialoglycoprotéines. **E.** Trisialo-Fe₂-transferrine (est-ce une CDT ?) : noter la dégradation partielle d'une des chaînes glycaniques. Elle se lie au récepteur des asialoglycoprotéines et au récepteur de la transferrine. **F.** Monosialo-Fe₂-transferrine : une isoforme entrant dans la définition de la CDT. Il faut noter la dégradation partielle de la seule chaîne glycanique. Elle se lie au récepteur des asialoglycoprotéines.

C (C1 à C16) et le sous-type C1 est le plus commun (> 95% de la population caucasienne).

Le second niveau d'hétérogénéité est déterminé par le contenu en fer (10,14). Quatre formes de transferrine peuvent être identifiées : l'apotransferrine (Fe₀ pl = 6,1), les transferrines monofériques (Fe_{1N} pl = 5,8 et Fe_{1C} pl = 5,7 : un fer au niveau des domaines N- et C-terminal respectivement) et la transferrine diférique (Fe₂ pl = 5,4). Chez les individus normaux, le taux moyen de saturation en fer de la transferrine est de 30% et une variation approximative du pl de 0,3 unité pH par atome Fe³⁺ est observée.

Le troisième niveau d'hétérogénéité est déterminé par la présence et la composition des chaînes glycaniques (10,14). Les chaînes sont constituées de résidus Nacétyl-glucosamine, mannose et galactose et peuvent être bi-antennées, triantennées ou tétra-antennées (Figure 1). Elles se terminent par un acide sialique créant une charge négative au bout de chaque branche. Bien, qu'en théorie, la transferrine pourrait posséder de 0 à 8 résidus d'acide sialique (de 0 à 2 chaînes donc de 0 à 8 antennes), les fractions asialo-transferrine, monosialo-transferrine et octasialo-transferrine ne sont pas normalement observées (Figure 1). La tétrasialo-Fe_{1N}-transferrine (deux chaînes bi-antennées) est la forme la plus abondante (avec un pl = 5,4; Figure 1B).

Une variation approximative du pI de 0,1 unité pH par molécule d'acide sialique est observée.

DÉFINITION ET STRUCTURE DE LA CDT HUMAINE

De façon courante, la définition de la CDT inclut les isoformes asialo-Fe₂-transferrine (Figure 1D), monosialo-Fe₂-transferrine (Figure 1F) et disialo-Fe₂-transferrine (Figure 1C) car elles ont été initialement identifiées comme les isoformes apparaissant dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients alcooliques (15-18). Un débat entoure l'inclusion de la trisialo-Fe₂-transferrine (Figure 1E) dans la définition de la CDT. L'inclusion de la trisialo-Fe₂-transferrine dans la définition de la CDT est logique car elle contient un acide sialique de moins que la forme standard (tétrasialo-Fe₂-transferrine). Cependant, de récentes études semblent démontrer que la concentration de la trisialo-Fe₂-transferrine n'est pas modulée par la consommation d'alcool (19,20) limitant ainsi sa valeur diagnostique et l'intérêt de l'inclure dans la définition de la CDT. Récemment, Legros et al. (21) ont démontré que du groupe d'isoformes entrant dans la définition de la CDT, seule l'asialo-transferrine possède une sensibilité et une spécificité supérieures à 92%. Ces résultats renforcent l'argumentation croissante en faveur du remplacement du dosage de la CDT (groupe d'isoformes) par celui de l'asialo-transferrine (indicateur unique).

La perte de chaînes glycaniques complètes donne naissance aux isoformes asialo-Fe₂-transferrine (perte des deux chaînes complètes) et disialo-Fe₂-transferrine (présence d'une chaîne bi-antennée et perte d'une chaîne complète). La perte de quelques résidus d'une chaîne glycanique (chaîne partielle) explique la formation de la trisialo-Fe₂-transferrine (deux chaînes bi-antennées dont l'une des antennes est partielle et se termine par un galactose) et de la monosialo-Fe₂-transferrine (Figure 1F).

EFFET DE L'ALCOOL SUR LA SYNTHÈSE DE LA CDT

L'abus d'alcool ne semble pas modifier la synthèse de la chaîne polypeptidique mais plutôt sa glycosylation. Des études *in vitro* chez l'humain et le rat suggèrent fortement que l'éthanol et/ou l'acétaldéhyde issu du catabolisme de l'éthanol diminuent l'activité des enzymes responsables de la glycosylation (10,14,22,23). Ainsi, aux niveaux sérique et hépatique, les activités des mannosyltransférases, galactosyltransférases, N-acétyl-glucosaminyltransférases et sialyltransférases sont diminuées. De plus, au niveau de la membrane des hépatocytes, la présence d'alcool provoque une augmentation de l'activité sialidase qui pourrait être à l'origine d'une désialylation partielle de la transferrine au moment de sa sécrétion ce qui pourrait expliquer les isoformes monosialo-Fe₂-transferrine et trisialo-Fe₂-transferrine (10,14,22,23).

EFFET DE L'ALCOOL SUR LE CATABOLISME DE LA CDT

L'hydrolyse des acides sialiques terminaux de la transferrine est la première étape de son catabolisme. L'alcool joue un rôle dans ce processus puisqu'il augmente les activités des sialidases membranaires et plasmatiques. Deux types de récepteurs

participent au catabolisme de la transferrine, soit le récepteur de la transferrine et le récepteur des asialoglycoprotéines (Figure 2) (14). Le récepteur de la transferrine a une forte affinité pour les chaînes bi-antennées terminées par un résidu acide sialique (forte affinité pour une transferrine avec au moins deux acides sialiques portés par la même chaîne). Il participe au recyclage de la transferrine. Les récepteurs des asialoglycoprotéines reconnaissent le galactose, le N-acétylglucosamine ou le mannose comme résidu terminal. Ils reconnaissent par exemple une chaîne bi-antennée dont l'une des antennes se termine par un résidu autre qu'un acide sialique. Ils favorisent l'élimination de la CDT dans les lysosomes. La composition sanguine en isoformes de la transferrine est donc le reflet de la compétition entre ces deux récepteurs. Cette compétition explique pourquoi la disialo-Fe₂-transferrine, qui comporte une chaîne glycanique bi-antennée, est l'isoforme de la CDT la plus abondante. Étant donné qu'elles devraient être dégradées suite à la liaison aux récepteurs des asialoglycoprotéines, la présence dans le sang des alcooliques des isoformes asialotransferrines et monosialotransferrines démontre que l'alcool perturbe le catabolisme de la CDT en inhibant l'activité des récepteurs des asialoglycoprotéines. Les modifications des chaînes glycaniques augmentent la demi-vie de la protéine qui est de 14 jours pour la CDT comparativement à 7 jours pour la transferrine non modifiée (10).

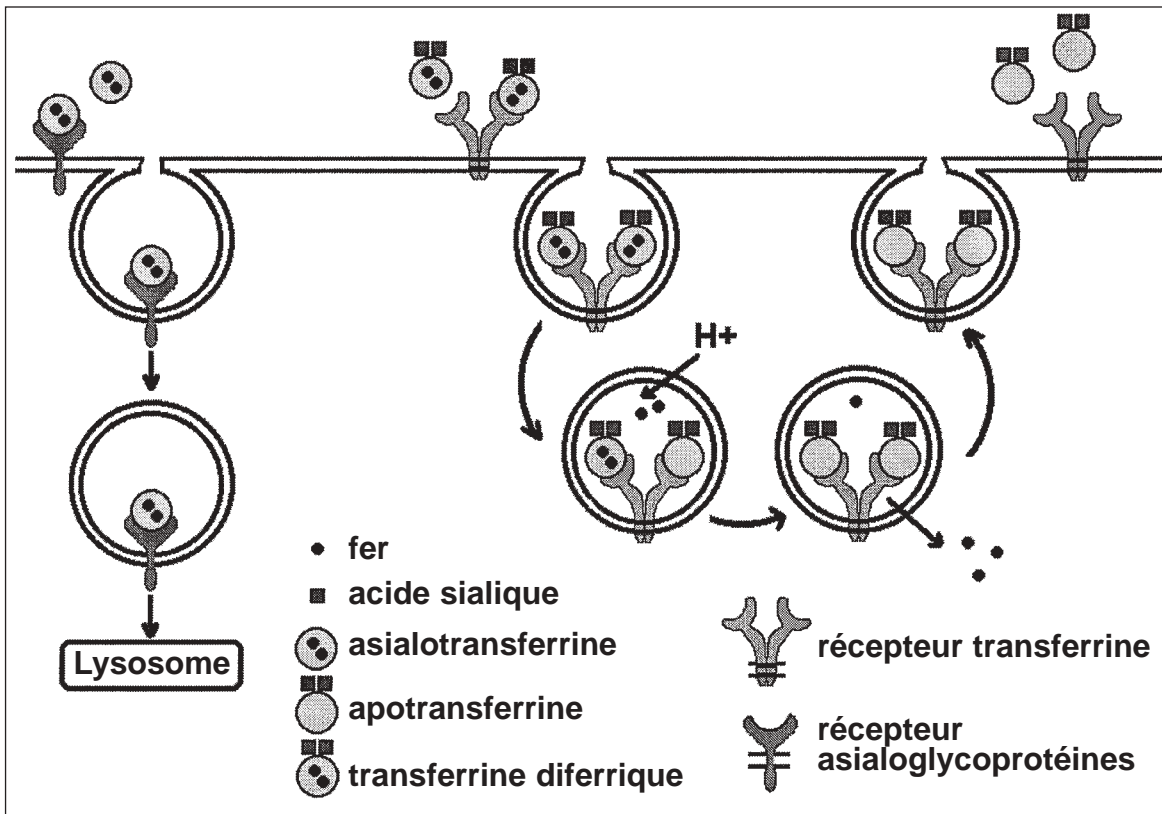
DOSAGE DE LA CDT

La microhétérogénéité de la transferrine, la similarité des isoformes CDT et non CDT et la faible concentration des isoformes CDT font en sorte que le dosage de la CDT est relativement difficile puisqu'il implique la séparation des isoformes CDT des isoformes non CDT et des autres constituants du sérum. La séparation peut se faire soit par chromatographie ou par électrophorèse en uniformisant au préalable le contenu en fer (saturation en fer *in vitro*) puisque des isoformes CDT peuvent avoir le même pI que des isoformes non CDT (par exemple la disialo-Fe₂-transferrine et la tétrasialo-Fe_{1N}-transferrine). La saturation en fer est donc une étape cruciale et explique pourquoi les isoformes mesurées sont toujours diférriques (voir Définition et structure de la CDT humaine). Le dosage des isoformes CDT séparées se fait généralement à l'aide d'une procédure immunologique (immunoessai).

Méthodes électrophorétiques

La méthode initialement utilisée pour identifier et quantifier la CDT est la focalisation isoélectrique (FIE) (16). Bien que difficilement utilisable dans le laboratoire clinique, cette technique présente l'avantage de visualiser chaque fraction et peut même identifier les variantes génétiques sans prétraitement (saturation en fer). Par conséquent, elle est considérée, encore par plusieurs, comme la méthode de référence pour le dosage de la CDT (Tableau 1). La révélation des bandes se fait généralement par coloration des complexes à la suite d'une immunofixation directe ou d'un immunobuvardage de type Western. L'évaluation des bandes se fait par densitométrie. Pour les méthodes quantitatives, les résultats peuvent être exprimés en valeur absolue de disialotransferrine, par le ratio de différentes fractions de la CDT sur la transferrine totale ou par le ratio disialotransferrine/tétrasialotransferrine. En plus de la FIE, des méthodes d'immunoélectrophorèse

Figure 2
Métabolisme et catabolisme des isoformes de la transferrine



Le récepteur de la transferrine reconnaît les isoformes de la transferrine qui sont constituées d'au moins une chaîne glycanique bi-antennée complète (tétrasialotransferrine, trisialotransferrine, disialotransferrine). Après l'internalisation du complexe récepteur-transferrine, la transferrine libère le fer. Le récepteur recycle l'apotransferrine vers le cytoplasme et le cycle recommence. Le complexe récepteur-transferrine peut aussi se diriger vers l'appareil de Golgi afin de corriger ou modifier la glycosylation de la transferrine. Le récepteur des asialoglycoprotéines reconnaît l'absence d'acide sialique sur les isoformes de la transferrine (asialotransferrine, monosialotransferrine, disialotransferrine, trisialotransferrine). L'internalisation du complexe résulte en la dégradation de la CDT dans les lysosomes.

et d'électrophorèse capillaire (24-27) ont été utilisées pour évaluer la CDT (Tableau 1). Les efforts de simplification et d'automatisation des procédés font en sorte que les méthodes d'électrophorèse capillaire et d'électrophorèse capillaire de zone, bien que moins sélectives et sensibles que la FIE, pourraient s'avérer une solution de rechange applicable en laboratoire clinique.

Méthodes chromatographiques

Stibler et al. (15) ont été les premiers à proposer l'utilisation de la chromatographie pour évaluer la CDT. Cette méthode relativement facile a d'ailleurs été adoptée et adaptée par différentes compagnies pour l'utilisation en laboratoire clinique (Tableau 1). Le principe est simple et consiste à séparer les isoformes de la transferrine en utilisant une colonne d'échange d'ions à usage unique, à recueillir la CDT puis à doser la transferrine dans l'éluant. Le dosage peut se faire soit par néphélométrie, turbidimétrie, à l'aide d'un traceur radioactif ou par méthode immunoenzymatique. Les isoformes asialotransferrines, monosialotransferrines et disialotransferrines sont généralement mesurées alors que certaines méthodes mesurent une fraction de la trisialotransferrine. Les résultats sont exprimés en valeur absolue ou en pourcentage

de la transferrine. Par exemple, la méthode Roche Tina-Quant %CDT (Tableau 1) est un test immunologique dans lequel on détermine le pourcentage de CDT (asialo, monosialo, disialo et trisialotransferrine) par turbidimétrie sur un appareil Roche/Hitachi (717, 904, 911, 912, 917 ou MODULAR P) après traitement préalable de l'échantillon (saturation complète par le fer et séparation sur colonne échangeuse d'anions). Des techniques utilisant la chromatographie liquide haute pression (HPLC) ont aussi été décrites (28) (Tableau 1). Tout comme les techniques de FIE, la HPLC permet d'identifier chaque fraction isolément et peut même mettre en évidence les variantes génétiques. Elle est donc considérée par certains comme la méthode de référence. La quantification se fait par la mesure de l'absorbance ou par des dosages radio-immunologiques. Les résultats sont exprimés en valeur absolue ou en pourcentage de la transferrine totale. Cependant, les techniques HPLC sont généralement trop lourdes pour être utilisées en laboratoire clinique. Récemment, une méthode spécifique a été décrite pour le dosage des isoformes asialotransferrines et disialotransferrines. Cette méthode utilise des lectines couplées à des billes de Sépharose afin de permettre la séparation des isoformes de la CDT par chromatographie d'affinité (Tableau 1) (29).

Standardisation

Le développement de plusieurs méthodes de dosage de plus en plus accessibles contribue à accélérer l'acceptation de la CDT comme indicateur spécifique de la consommation chronique et abusive d'alcool (voir Intérêt clinique du dosage de la CDT). Cependant, la multiplication des méthodes complique l'expression des résultats (diverses unités de mesure et diverses façons d'exprimer les résultats). À cela s'ajoute, comme nous l'avons vu précédemment, le problème de la définition de la CDT. De plus, il n'existe pas présentement sur le marché de matériel étalon ou de matériel de contrôle. Ainsi, le cumul de tous ces problèmes de standardisation fait en sorte qu'il est très difficile de comparer les résultats de CDT, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives obtenues à l'aide de différentes méthodes lors d'études de populations cliniques.

INTÉRÊT CLINIQUE DU DOSAGE DE LA CDT

L'utilité clinique des indicateurs biologiques de l'alcoolisme est double : dépister les patients qui ont une consommation d'alcool abusive et chronique et deuxièmement identifier les patients qui rechutent après le début du traitement. Dans le premier cas, l'indicateur doit être très sensible et capable de discriminer entre une consommation normale (moins de 168 g/jour pour les hommes; moins de 112 g/jour pour les femmes) et une consommation importante et risquée pour la santé. Dans le second cas, l'indicateur doit être très spécifique et assez sensible pour identifier toute consommation d'alcool au-dessus d'un certain seuil.

L'intérêt clinique pour le dosage de la CDT découle des premiers travaux de Stibler et al. en 1976 (16). L'analyse de LCR et de sérums provenant d'individus alcooliques avait permis d'observer une bande anormale de protéine caractérisée par un pI de 5,7 (bande identifiée par la suite comme étant la disialotransferrine). Les résultats initiaux sur le dosage de la CDT étaient très prometteurs car ils démontraient une sensibilité plus grande que 80% et une spécificité supérieure à 95% (15-18). Cependant, il faut noter que ces résultats très optimistes s'expliquaient par l'étude de populations très ciblées (par exemple, des alcooliques très dépendants versus des abstinents). L'étude de populations plus hétérogènes (différences moindres entre les niveaux de consommation d'alcool) a démontré que la sensibilité de la CDT est beaucoup plus variable et dépend du type de population étudiée. L'étude d'alcooliques et d'abstinents a révélé l'existence d'une relation dose-réponse entre la quantité d'alcool ingérée et la valeur de la CDT (14). Toutefois, ce qui est plus important encore pour la pratique médicale quotidienne, c'est l'existence d'une relation, sur le plan individuel, entre la consommation d'alcool et la valeur de la CDT. Cette relation permet, pour un patient donné, d'associer une variation de la CDT dans un sens ou dans l'autre avec une variation de la consommation d'alcool (3,30). C'est cette caractéristique importante qui est exploitée dans le suivi du sevrage. De plus, une étude propose la CDT comme indicateur de la dépendance puisque pour un même niveau de consommation et un même âge, les taux de CDT permettent d'identifier les individus dépendants par rapport aux non dépendants (14). Finalement, l'analyse de la CDT gagne en popularité (surtout en Europe et aux États-Unis) pour certaines applications médico-légales comme le dépistage d'employés alcooliques, l'évaluation de l'assurabilité ou

avant la restitution d'un permis de conduire révoqué pour cause de conduite avec facultés affaiblies (31).

Variations physiologiques

Il n'existe aucune corrélation entre les concentrations de CDT et l'âge chez les hommes (10,14). En général, on observe une diminution des niveaux de la CDT chez les femmes à partir de 45 ans (10,14). De plus, comparativement aux hommes et avant la ménopause, les femmes affichent des niveaux absolus plus élevés de CDT (10,14,32,33). Cette différence s'explique en partie par le fait que les femmes souffrent plus fréquemment de déficience en fer ce qui constitue un stimulus à l'augmentation de la synthèse de la transferrine. L'expression relative des résultats du dosage de la CDT (en % de la transferrine) permet d'éliminer l'effet des variations de la transferrine. Quelques variations pathologiques non liées à l'alcool (voir Spécificité) peuvent aussi modifier les niveaux de CDT.

Sensibilité

La sensibilité diagnostique de la CDT, comme indicateur de la consommation abusive chronique d'alcool, est affectée par certains facteurs comme l'âge, la masse corporelle, l'hypertension, le tabagisme, le sexe et les habitudes de consommation d'alcool (10,14). En absence d'une autre pathologie, la façon d'exprimer les résultats ne modifie pas les niveaux de sensibilité. En général, lorsque les groupes comparés sont des alcooliques en début de traitement et des buveurs occasionnels (ou buveurs sociaux), la sensibilité varie de 70% à 90%. Lorsque les études comparent des buveurs occasionnels avec des patients consultant un médecin généraliste ou des consultants externes d'un hôpital, la sensibilité varie de 40% à 60%. Des niveaux de sensibilité supérieurs à 40% sont généralement obtenus lors du dépistage pour identifier les buveurs excessifs parmi la population générale ce qui fait de ce dosage un mauvais test de dépistage. Toutefois, il est important de noter que la CDT est un indicateur dont la sensibilité est égale ou supérieure à celle de la GGT qui est considérée comme l'indicateur de référence ou l'étalon-or (10,14).

Spécificité

La majorité des études sur le dosage de la CDT font état d'une spécificité de l'ordre de 90% et ce peu importe le type de population étudiée (10,14). Cette grande spécificité constitue un atout majeur. Cependant certaines conditions et maladies réduisent la spécificité du test en conduisant à de faux positifs : cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique active, hépatite C chronique, carcinome hépatocellulaire, variante génétique D1 de la transferrine, syndrome des glycoprotéines déficientes en hydrates de carbone, transplantation combinée rein et pancréas, fibrose kystique, hypersensibilité à l'insuline, hypertension, déficience en fer, galactosémie non traitée, carcinome rectal, démence sénile, dépression, grossesse et dépendance aux solvants (10,14,34). Par contre, il semble que les médicaments n'ont pas d'effet sur les niveaux de CDT contrairement à leur effet sur la GGT (10,14). De plus, il est très important de noter que les sources de faux positifs sont beaucoup moins nombreuses que dans le cas de la GGT et que, à ce jour, la CDT est l'indicateur le plus spécifique de la consommation chronique et abusive d'alcool (10,14). La CDT et la GGT sont des indicateurs indépendants, car il n'existe qu'une

Tableau 1

Méthodes de dosage de la CDT (adapté de Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. Clin Chem 2001;47:13-27).

Méthodes	Noms communs ou compagnies	Valeurs seuils Femmes	Valeurs seuils Hommes	Isoformes
CEA et RIA	Stibler (méthode originale)	74 mg/L	74 mg/L	A,M,D
CEA et RIA	CDTect-RIA (Pharmacia)	26-28 unités/L	18-20 unités/L	A,M,D
CEA et EIA	CDTect-EIA (Pharmacia)	26-28 unités/L	18-20 unités/L	A,M,D
Ratio CDTect : TF	-	1,0-1,3 %	0,6-1,3 %	A,M,D
CEA et RIA	%CDT (Axis)	2,5 %	2,5 %	A,M,D
CEA et TIA	%CDT-TIA, %CDTri-TIA (Axis, Bio-Rad)	5,6 %	5,6 %	A,M,D,T
CEA et TIA	Tina-quant %CDT/transferrine (Roche)	6 %	6 %	A,M,D,T
CEA et TIA	ChronAlcol.D (Sangui)	2,5-2,7 % ou 100-110 mg/L	2,5-2,7 % ou 100-110 mg/L	A,M,D
CZE	-	3 %	3 %	A,M,D
HPLC	-	80 mg/L ou 0,8 %	80 mg/L ou 0,8 %	A,M,D
HPLC	Clin-Rep-CDT	1,75-2,5 %	1,75-2,5 %	A,M,D
FIE et densitométrie	-	4 DU	4 DU	A,M,D
FIE et immunofixation	-	4,4 %	4,4 %	A,M,D
FIE et transfert de type western	-	100 mg/L	100 mg/L	A,M,D
CA et lectine Allo A	-	1,4 %	1,4 %	D
CA et lectine TJA	-	1,3 %	1,3 %	A

A : asialotransferrine ; Allo A : *Allomyrina dichotoma* ; CA : chromatographie d'affinité ; CEA : chromatographie par échange d'anions ; CZE : électrophorèse capillaire de zone ; D : disialotransferrine ; DU : unité de densité ; EIA : dosage immuno-enzymatique ; FIE : focalisation isoélectrique ; HPLC : chromatographie liquide à haute pression ; M : monosialotransferrine ; RIA : radioimmunoessai ; T : trisialotransferrine ; TF : transferrine totale ; TIA : dosage immuno-turbidimétrique ; TJA : *Trichosanthes japonica*.

faible corrélation entre leurs niveaux ce qui représente un avantage intéressant. En effet en combinant les deux indicateurs, on observe une augmentation de la sensibilité pour la détection de la consommation abusive d'alcool et ce, sans perte de spécificité.

Suivi de la thérapie de l'alcoolisme

Bien que le principal intérêt du dosage de la CDT soit l'identification des patients souffrant d'alcoolisme, le suivi longitudinal des patients en thérapie semble aussi être une application intéressante. De récentes études semblent démontrer la validité du

dosage de la CDT pour détecter les rechutes ou confirmer l'abstinence (2,14,30,35). L'établissement d'une ligne de base individuelle est très important, car une tendance à l'élévation de la CDT, tout en restant dans les limites des valeurs de référence, indique une rechute. De plus, les résultats de ces études révèlent que la CDT est un indicateur plus sensible que la GGT à cet effet.

CONCLUSION

Pourquoi la CDT n'a-t-elle pas réussi, après plus de 20 ans, à s'implanter comme indicateur de l'alcoolisme ? Le manque

flagrant de standardisation constitue un élément important de réponse. En effet, des efforts devront être faits afin de standardiser la méthodologie. Il existe actuellement plus de 15 méthodes de dosage différentes. L'expression des résultats est presque aussi diversifiée (valeur absolue ou valeur relative à la transferrine ou à une isoforme en particulier). De plus, même la définition de la CDT ne fait pas l'unanimité (controverse sur les isoformes à inclure dans la définition). Ces problèmes ont un impact important sur les applications cliniques et médico-légales où l'utilisation du dosage de la CDT est plus répandue. Finalement, bien que ce ne soit pas un outil de dépistage de masse adéquat (initialement, la CDT n'était pas proposée à cette fin), la CDT demeure l'indicateur le plus spécifique à ce jour de la consommation abusive d'alcool. Elle constitue l'un des meilleurs outils diagnostiques que les biochimistes puissent proposer aux médecins. De plus, ses caractéristiques en font un indicateur de choix afin de faire le suivi objectif du sevrage.

RÉFÉRENCES

- Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies. L'alcool points saillants. Dans *Statistiques. Profil canadien 1999: l'alcool, le tabac et les autres drogues*. [En ligne]. <http://www.ccsa.ca/profile/cp99alcf.htm> (Page consultée le 28 août 2003).
- Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001;38:652-64.
- Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. *Alcohol* 1999;19:261-71.
- Scouller K, Conigrave KM, Macaskill P, Irwig L, Whitfield JB. Should we use carbohydrate-deficient transferrin instead of gamma-glutamyltransferase for detecting problem drinkers? A systematic review and metaanalysis. *Clin Chem* 2000;46:1894-902.
- Musshoff F, Daldrup T. Determination of biological markers for alcohol abuse. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;713:245-64.
- Laposata M. Assessment of ethanol intake. Current tests and new assays on the horizon. *Am J Clin Pathol* 1999;112:443-50.
- Bean P, Harasymiw J, Peterson CM, Javors M. Innovative technologies for the diagnosis of alcohol abuse and monitoring abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:309-16.
- Bean P. Choosing a proper laboratory procedure to identify heavy drinking in the new millennium. *Am Clin Lab* 2000;19:6-10.
- Anton RF. Carbohydrate-deficient transferrin for detection and monitoring of sustained heavy drinking. What have we learned? Where do we go from here? *Alcohol* 2001;25:185-8.
- Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001;47:13-27.
- Bean P. Carbohydrate-deficient transferrin: what have we learned in the last decade? *Am Clin Lab* 2001;20:8-10.
- Walter H, Hertling I, Benda N, König B, Ramskogler K, Riegler A, et al. Sensitivity and specificity of carbohydrate-deficient transferrin in drinking experiments and different patients. *Alcohol* 2001;25:189-94.
- Szegedi A, Müller MJ, Himmerich H, Angheliescu I, Wetzel H. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and HDL cholesterol (HDL) are highly correlated in male alcohol dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:497-500.
- Schellenberg F, Mouray H. [Carbohydrate deficient transferrin: what's new 20 years later?]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:298-309.
- Stibler H, Borg S, Jouston M. Micro anion exchange chromatography of carbohydrate-deficient transferrin in serum in relation to alcohol consumption (Swedish Patent 8400587-5). *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:535-44.
- Stibler H, Kjellin KG. Isoelectric focusing and electrophoresis of the CSF proteins in tremor of different origins. *J Neurol Sci* 1976;30:269-85.
- Stibler H, Allgulander C, Borg S, Kjellin KG. Abnormal micro heterogeneity of transferrin in serum and cerebrospinal fluid in alcoholism. *Acta Med Scand* 1978;204:49-56.
- Stibler H, Borg S, Allgulander C. Clinical significance of abnormal heterogeneity of transferrin in relation to alcohol consumption. *Acta Med Scand* 1979;206:275-81.
- Dibbelt L. Does trisialo-transferrin provide valuable information for the laboratory diagnosis of chronically increased alcohol consumption by determination of carbohydrate-deficient transferrin? *Clin Chem* 2000;46:1203-5.
- Viitala K, Lahdesmaki K, Niemela O. Comparison of the Axis %CDT TIA and the CDTest method as laboratory tests of alcohol abuse. *Clin Chem* 1998;44:1209-15.
- Legros FJ, Nuyens V, Baudoux M, Zouaoui Boudjeltia K, Ruelle JL, Colicis J, et al. Use of capillary zone electrophoresis for differentiating excessive from moderate alcohol consumption. *Clin Chem* 2003;49:440-9.
- Lakshman MR, Rao MN, Marmillot P. Alcohol and molecular regulation of protein glycosylation and function. *Alcohol* 1999;19:239-47.
- Sillanaukee P, Strid N, Allen JP, Litten RZ. Possible reasons why heavy drinking increases carbohydrate-deficient transferrin. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:34-40.
- Bortolotti F, Tagliaro F, Cittadini F, Gottardo R, Trettene M, Marigo M. Determination of CDT, a marker of chronic alcohol abuse, for driving license issuing: immunoassay versus capillary electrophoresis. *Forensic Sci Int* 2002;128:53-8.

25. Lanz C, Kuhn M, Bortolotti F, Tagliaro F, Thormann W. Evaluation and optimization of capillary zone electrophoresis with different dynamic capillary coatings for the determination of carbohydrate-deficient transferrin in human serum. *J Chromatogr A* 2002;979:43-57.
26. Legros FJ, Nuyens V, Minet E, Emonts P, Boudjeltia KZ, Courbe A, et al. Carbohydrate-deficient transferrin isoforms measured by capillary zone electrophoresis for detection of alcohol abuse. *Clin Chem* 2002;48:2177-86.
27. Tagliaro F, Bortolotti F, Dorizzi RM, Marigo M. Caveats in carbohydrate-deficient transferrin determination. *Clin Chem* 2002;48:208-9.
28. Jeppsson JO, Kristensson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. *Clin Chem* 1993;39:2115-20.
29. Yoshikawa K, Umetsu K, Shinzawa H, Yuasa I, Maruyama K, Ohkura T, et al. Determination of carbohydrate-deficient transferrin separated by lectin affinity chromatography for detecting chronic alcohol abuse. *FEBS Lett* 1999;458:112-6.
30. Mitchell C, Simpson D, Chick J. Carbohydrate deficient transferrin in detecting relapse in alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 1997;48:97-103.
31. Bird WF. Detecting alcohol abuse: the value of carbohydrate deficient transferrin. *J Insur Med* 1997;29:126-35.
32. Denis Cook J. Biochemical markers of alcohol use in pregnant women. *Clin Biochem* 2003;36:9-19.
33. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Sillanaukee P. Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and macrocytic volume as biomarkers of alcohol problems in women. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:492-6.
34. Lieber CS. Carbohydrate deficient transferrin in alcoholic liver disease: mechanisms and clinical implications. *Alcohol* 1999;19:249-54.
35. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Sillanaukee P. Carbohydrate-deficient transferrin: an aid to early recognition of alcohol relapse. *Am J Addict* 2001;10:24-8.

ABRÉVIATIONS

- ALT : alanine aminotransférase
 AST : aspartate aminotransférase
 AUDIT : *Alcohol Use Disorders Identification Test*
 CAGE : astuce mnémotechnique pour retenir les questions suivantes : *Have you ever felt you should Cut down on your drinking ? Have people Annoyed you by criticizing your drinking ? Have you ever felt bad or Guilty about your drinking ? Have you ever had a drink first thing in the morning to steady your nerves or to get rid of a hangover (Eye opener) ?*
 CDT : transferrine déficiente en hydrates de carbone
 FIE : focalisation isoélectrique
 GGT : gamma-glutamyltransférase
 HPLC : chromatographie liquide haute pression
 LCR : liquide céphalo-rachidien
 MAST : *Michigan Alcoholism Screening Test*
 MCV : volume globulaire moyen
 pI : point isoélectrique

LA STÉATOHÉPATITE NON ALCOOLIQUE (NASH) : ASPECTS CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES.M'Bark Sadouk¹ Ph.D., CSPQ et Nada Alaaeddine² Ph.D.

¹Biochimiste clinique
 Département de biochimie
 Hôpital Saint-Luc, CHUM
 1058, rue Saint-Denis
 Montréal, QC, Canada, H2X 3J4
 m'bark.sadouk.chum@ssss.gouv.qc.ca

²Professeure Assistante
 Faculté de médecine et des sciences médicales
 Université de Balamand
 P.O. Box: 100, Tripoli, Liban
 Professeure invitée au département de biochimie du CHUM

INTRODUCTION

La stéatohépatite non alcoolique (NASH pour *non alcoholic steatohepatitis*) appartient au groupe des stéatoses hépatiques d'origine autre qu'alcoolique connu sous le nom NAFLD pour *nonalcoholic fatty liver disease*. On parle de NASH lorsque la stéatose hépatique est accompagnée d'une inflammation ce qui représente de 15 à 20% des cas de NAFLD. L'inflammation se traduit par des lésions hépatocytaires et une augmentation du taux plasmatique des transaminases. La NASH demeure asymptomatique chez la majorité des patients mais peut évoluer vers une maladie hépatique terminale. Les individus atteints ne possèdent pas d'historique de consommation significative d'alcool ou d'autres causes connues d'hépatite. La NASH est fortement associée à l'obésité, au diabète de type 2 et à l'hypertriglycéridémie. Elle est souvent diagnostiquée de façon fortuite suite à des analyses de laboratoire de routine.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la NASH dans la population en général est difficile à établir puisque le diagnostic définitif requiert une biopsie hépatique. Parmi les patients en ayant subi une, la NASH a été observée chez 5% d'entre eux en Occident (1) et 1,2% au Japon (2). Ces chiffres sous-estiment la vraie prévalence de la maladie si on considère le caractère épidémique de l'obésité dans le monde. La NASH est une des maladies hépatiques les plus fréquentes chez les patients consultant en clinique externe en Amérique du Nord. Environ 15 à 20% des patients atteints de NAFLD développent la NASH (3). Certains cas de cirrhose cryptogénique pourraient être dus à une NASH non diagnostiquée (4). La majorité des cas se déclarent entre 40 et 60 ans. Cependant on note dans la littérature une augmentation des cas rapportés chez les enfants. La fréquence de la NASH est plus élevée chez les femmes (65 à 83% des cas). On ignore si cette prépondérance est liée aux hormones femelles ou si elle reflète tout simplement la prévalence plus élevée de l'obésité chez le sexe féminin.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'étiologie exacte de la NASH reste encore inconnue. La maladie peut se développer en présence de certains facteurs de risque comme l'obésité, le diabète de type 2, l'hyperlipidémie, suite à la prise de certains médicaments ou à une chirurgie ou encore de façon idiopathique (5,6). Le processus conduisant aux lésions des hépatocytes dans la NASH semble se dérouler en deux étapes (7,8).

La première étape consiste dans le développement d'une résistance à l'insuline qui conduit à la stéatose par accumulation des acides gras libres dans le foie (phénomène de sensibilisation). Cette accumulation de gras dans les hépatocytes peut être secondaire à une hyperlipidémie, au diabète et/ou à l'obésité. Chez certains patients, cette condition s'explique par l'inhibition de la bêta-oxydation des acides gras conduisant à une augmentation du transport des acides gras vers le foie et à une diminution de la synthèse ou de la sécrétion des VLDL (9). La seconde étape est reliée au stress oxydatif qui induit une peroxydation des lipides et active des cytokines pro-inflammatoires. La peroxydation des lipides résulte de l'augmentation de la bêta-oxydation des acides gras dans les mitochondries et les peroxisomes et par le système cytochrome P450, CYP2E1 et CYP4A (10). Les patients atteints de la NASH ont des taux plus élevés de CYP2E1 (11). Le stress oxydatif stimule la synthèse des cytokines via le NF-kappaB et des produits de peroxydation des lipides (malondialdéhyde et 4-hydroxynonéal) (12).

La combinaison des effets provenant de la peroxydation des lipides et de la synthèse des cytokines serait à l'origine des lésions hépatocytaires. La mort cellulaire peut se produire par un effet direct des radicaux oxygénés et du TNF-alpha (13,14). Le TGF-bêta, l'hydroxynonéal et le malondialdéhyde stimulent la synthèse du collagène et donc la fibrose. D'autres cytokines, comme l'IL-8, peuvent également jouer un rôle significatif dans le déclenchement du processus inflammatoire.

Les cytokines sont impliquées dans l'inflammation hépatique, l'apoptose et la nécrose hépatocytaires, la choléstase et la fibrose mais aussi paradoxalement dans la régénération du tissu hépatique après une lésion (15-17). Divers agents tels que les virus, l'éthanol et les toxines peuvent stimuler la production hépatique des cytokines en particulier du TNF-alpha. Il est important de signaler que le TNF-alpha intervient à un stade précoce de la cascade conduisant aux lésions hépatiques et qu'il est aussi impliqué dans le processus de cicatrisation incluant la fibrogénèse. Le TNF-alpha est impliqué dans la choléstase et induit la synthèse des protéines de la phase réactionnelle aiguë. L'effet du TNF-alpha passe par des récepteurs exprimés sur les hépatocytes et conduit à l'activation de plusieurs protéines intracellulaires qui activent à leur tour certaines kinases et protéases (18). La libération par les mitochondries de produits oxygénés et l'activation de la cytochrome C oxydase sont impliquées dans la mort cellulaire induite par le TNF (19,20).

L'effet du TNF-alpha est influencé par d'autres cytokines dans le tissu hépatique (21). Par exemple, dans des modèles de souris knock-out, un déficit en IL-6 augmente la production du TNF-alpha

et la mort des hépatocytes (16). Également, un déficit en IL-10 exacerbe les lésions hépatiques causées par le TNF-alpha chez la souris (22). Par contre, les souris déficientes en IL-12, INF-gamma ou IL-18 sont protégées contre les lésions hépatiques causées par le TNF-alpha (23-25). Le TGF-bêta libéré par les cellules de Kupffer et les hépatocytes pourrait être une des cytokines centrales impliquées dans le développement de la fibrose hépatique (33).

Chez les patients atteints de la NASH, on note une surexpression de l'ARN messager du TNF-alpha dans le foie et le tissu adipeux (26). La production du TNF-alpha pourrait résulter de la stimulation des cellules de Kupffer par la flore intestinale comme cela a été rapporté dans des modèles de rats (27) ainsi que chez des patients atteints de NASH (28). Des altérations ultrastructurales et fonctionnelles ont été observées dans les mitochondries des hépatocytes de souris génétiquement obèses ob/ob en stéatose (29,30). Cependant, le rôle du TNF-alpha n'a pas été confirmé chez ces souris comme ce fût le cas dans les modèles de rats (31). Enfin, la fréquence élevée du polymorphisme 238 du gène du TNF-alpha chez les patients atteints de NASH (31% versus 15% chez les contrôles) suggère une susceptibilité génétique à développer la NASH causée par le gène du TNF-alpha (32).

DIAGNOSTIC

Il n'existe pas d'outil clinique ou de laboratoire pour diagnostiquer définitivement la NASH. La biopsie hépatique reste la référence. Il s'agit donc, en l'absence d'une biopsie hépatique, d'un diagnostic d'exclusion où il faut éliminer toutes les autres causes d'augmentation des transaminases sériques comme l'hépatite virale, alcoolique, toxique ou auto-immune, l'hémochromatose héréditaire, la maladie de Wilson, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante ou un déficit en alpha 1-antitrypsine. L'échographie permet de révéler la stéatose hépatique mais ne peut spécifier le patron inflammatoire qui caractérise la NASH. En général, les patients sont asymptomatiques. Ils ont des taux élevés d'enzymes hépatiques et une hépatomégalie (34). Certains peuvent ressentir une fatigue anormale, des malaises ou une douleur abdominale. De ce fait, la NASH est souvent découverte suite à un bilan biochimique de routine. Une augmentation des taux d'AST et d'ALT est observée chez 90% des patients (35). Le ratio AST/ALT est inférieur à 1 et est plus bas que dans l'hépatite alcoolique. Les activités sériques de la phosphatase alcaline et de la GGT sont aussi parfois augmentées. La bilirubine et l'albumine sont normales sauf si la maladie progresse vers une cirrhose sévère (35). Le diagnostic est confirmé suite à l'examen d'une biopsie hépatique dont l'apparence ressemble à celle observée lors d'une hépatite alcoolique ce qui suggère des mécanismes physiopathologiques similaires. Les patients atteints de NASH présentent cependant moins d'évidences biochimiques d'une atteinte hépatique que les patients avec une hépatite alcoolique (36).

La douleur est l'effet secondaire majeur d'une biopsie hépatique. Des épisodes hémorragiques sont également assez fréquents mais une hémorragie significative se produit rarement et est alors la principale cause de décès qui est estimé à 0,2% des patients subissant une biopsie. D'autres effets secondaires sont possibles comme une fuite de bile, une péritonite, l'obstruction du canal biliaire, des fistules ou lacérations des viscères (rein droit, vésicule biliaire, côlon et pancréas). Le développement d'un outil

diagnostique non invasif et spécifique pour la NASH serait avantageux et permettrait d'éviter les inconvénients et complications de la biopsie hépatique.

TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement efficace reconnu pour la NASH. Les mesures qui visent à modifier les facteurs de risque sont ce qu'il y a de mieux actuellement. La réduction du poids améliore l'histologie hépatique (37,38). La perte de poids doit être modérée et graduelle parce qu'une perte trop rapide peut accélérer la progression de la maladie par accumulation du gras périphérique dans le foie. Le traitement de l'hyperinsulinisme et du diabète est un standard recommandé pour les patients atteints de NASH. Cependant, on ne sait pas comment ce traitement ralentit la progression de la maladie. L'hypolipémiant Gemfibrozil diminue le taux sérique des triglycérides et augmente la clairance des VLDL (39). Le clofibrate ne diminue pas l'activité de la NASH ni les taux sériques du cholestérol ou des triglycérides (40). D'autres interventions semblent avoir un effet hépato-protecteur telles que la prise d'acide ursodéoxycholique, la réduction du taux de fer et l'utilisation d'antioxydants. Le traitement par l'acide ursodéoxycholique, un acide biliaire naturel, améliore les taux sériques d'ALT, de phosphatase alcaline et de GGT ainsi que la stéatose (40). Les patients atteints de NASH peuvent avoir des taux élevés de ferritine. La diminution de l'apport en fer peut réduire les lésions, la fibrose et la cirrhose causées par le fer (41). La vitamine E est un important antioxydant qui pourrait réduire le stress oxydatif et les lésions hépatiques dans la NASH (9). La N-acétylcystéine diminue les taux sériques des transaminases et de la GGT chez les patients atteints de NASH et protège contre le stress oxydatif (42). Des taux plasmatiques élevés de TNF-alpha ont été rapportés dans l'hépatite alcoolique (43) et dans la NASH (44). Le niveau du TNF-alpha prédit la survie à long terme dans l'hépatite alcoolique (45) mais il n'y a pas de données pour la NASH. On peut présumer que les agents qui inhibent la production ou l'effet du TNF-alpha pourraient prévenir la progression des lésions et de la fibrose dans la NASH. Des anticorps anti-TNF-alpha ont effectivement permis de réduire la stéatose chez les rats (27).

RÉFÉRENCES

1. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis [Letter]. *Gastroenterology* 1995;108:1607.
2. Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:521-8.
3. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-62.
4. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
5. James OF, Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatol* 1998;29:495-501.

6. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
7. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liv Dis* 2001;21:27-41.
8. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liv Dis* 2001;21:57-69.
9. Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic: steatohepatitis an analytic review. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:253-61.
10. Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:43-55.
11. Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-33.
12. Albrecht H, Schook LB, Jongeneel CV. Nuclear migration of NF-kappa B correlates with TNF- alpha mRNA accumulation. *J Inflamm* 1995;45:64-71.
13. Pessayre D, Haouzi D, Fau D, Robin MA, Mansouri A, Berson A. Withdrawal of life support, altruistic suicide, fratricidal killing and euthanasia by lymphocytes: different forms of drug-induced hepatic apoptosis. *J Hepatol* 1999;31:760-70.
14. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcohol steatosis and steatohepatitis.V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G193-9.
15. Akerman P, Cote P, Yang SQ, McClain C, Nelson S, Bagby G et al . Antibodies to tumor necrosis factor- alpha inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol* 1992;263:G579-85.
16. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1441-6.
17. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996;274:1379-83.
18. Magnusson C, Vaux DL. Signalling by CD95 and TNF receptors: not only life and death. *Immunol Cell Biol* 1999;77:41-6.
19. Schulze-Osthoff K, Bakker AC, Vanhaesebroeck B, Beyaert R, Jacob WA, Fiers W. Cytotoxic activity of tumor necrosis factor is mediated by early damage of mitochondrial functions. Evidence for the involvement of mitochondrial radical generation. *J Biol Chem* 1992;267:5317-23.
20. Higuchi M, Aggarwal BB, Yeh ET. Activation of CPP32-like protease in tumor necrosis factor-induced apoptosis is dependent on mitochondrial function. *J Clin Invest* 1997;99:1751-8.
21. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-50.
22. Berg DJ, Kuhn R, Rajewsky K, Muller W, Menon S, Davidson NJ et al. Interleukin-10 is a central regulator of the response to LPS in murine models of endotoxic shock and the Shwartzman reaction but not endotoxin tolerance. *J Clin Invest* 1995;96:2339-47.
23. Tanaka Y, Takahashi A, Watanabe K, Takayama K, Yahata T, Habu S et al. A pivotal role of IL-12 in Th1-dependent mouse liver injury. *Int Immunol* 1996;8:569-76.
24. Car BD, Eng VM, Schnyder B, Ozmen L, Huang S, Gallay P et al. Interferon gamma receptor deficient mice are resistant to endotoxic shock. *J Exp Med* 1994;179:1437-44.
25. Sakao Y, Takeda K, Tsutsui H, Kaisho T, Nomura F, Okamura H et al. IL-18-deficient mice are resistant to endotoxin-induced liver injury but highly susceptible to endotoxin shock. *Int Immunol* 1999;11:471-80.
26. Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Mayorga M, Dominguez-Diez A et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 2001;34:1158-63.
27. Pappo I, Bercovier H, Berry E, Gallilly R, Feigin E, Freund HR. Antitumor necrosis factor antibodies reduce hepatic steatosis during total parenteral nutrition and bowel rest in the rat. *J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:80-2.
28. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-11.
29. Katyare SS, Howland JL. Enhanced oxidative metabolism in liver mitochondria from genetically obese mice. *Arch Biochem Biophys* 1978;188:15-20.
30. Chavin KD, Yang S, Lin HZ, Chatham J, Chacko VP, Hoek JB et al. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Biol Chem* 1999;274:5692-700.
31. Memon RA, Grunfeld C, Feingold KR. TNF-alpha is not the cause of fatty liver disease in obese diabetic mice. *Nat Med* 2001;7:2-3.
32. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:274-80.
33. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
34. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence

and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.

35. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
36. Neuschwander-Tetri BA. Non alcoholic steatohepatitis. *Clinics in liver disease* 1998;2:149-73.
37. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986;220:83-8.
38. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-41.
39. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
40. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-7.
41. Brissot P. Clinical spectrum of hepatic disease in hemochromatosis. In: Barton JC, Edwards CQ, eds. *Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment*. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 2000:250-7.
42. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyporinsulinemia, exogenous insulin need, and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997;26:871-9.
43. Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990;112:917-20.
44. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-211.
45. Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA et al. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14:255-9.

ABRÉVIATIONS

ALT :	alanine aminotransférase
AST :	aspartate aminotransférase
GGT :	gamma-glutamyltransférase
IL :	interleukine
INF :	interféron
NAFLD :	stéatose hépatique non alcoolique
NASH :	stéatohépatite non alcoolique
NF-kappaB :	facteur nucléaire kappa B
TNF :	facteur onconécrosant
TGF :	facteur de croissance transformant
VLDL :	lipoprotéine de très basse densité

HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

Marie-Josée Champagne, Ph.D., CSPQ

Biochimiste clinique
Hôpital Santa Cabrini
Service de biochimie
5655, rue St-Zotique est
Montréal, Qc, Canada, H1T 1P7
marie.josee.champagne@ssss.gouv.qc.ca

L'hyperaldostéronisme primaire (HA) est une forme d'hypertension secondaire. La prévalence initialement rapportée était d'environ 1% des patients hypertendus (1) mais des études récentes rapportent une prévalence de 10-14% des patients hypertendus non sélectionnés (2). La plupart des cas d'HA sont causés par un adénome (syndrome de Conn), petite tumeur bénigne (< 2 cm) au niveau de l'une des surrénales, ou par une hyperplasie des deux surrénales. Très rarement, l'HA est causé par une tumeur maligne (carcinome surrénalien), tumeur qui est généralement plus volumineuse qu'un adénome, ou encore par une hyperplasie surrénalienne unilatérale (1). Il est important de distinguer l'adénome de l'hyperplasie bilatérale, aussi appelée hyperaldostéronisme idiopathique, puisque l'hypertension due à un adénome sera traitée chirurgicalement alors que celle due à l'hyperplasie bilatérale sera traitée médicalement (1). De plus, un diagnostic précoce est souhaité étant donné que certaines évidences suggèrent que l'hyperaldostéronisme induit une hypertrophie et une fibrose cardiaques et ce indépendamment de la pression artérielle (2).

Le premier cas de syndrome de Conn a été décrit en 1954, avant même la découverte de l'aldostérone, chez une femme d'âge moyen présentant une hypertension artérielle, une hypokaliémie et des symptômes neuromusculaires (3, 4). Ce syndrome représentait la majorité des cas de HA (70-80%) (1). Des études récentes montrent cependant une augmentation de la proportion des cas d'hyperaldostéronisme idiopathique qui s'explique par l'inclusion de patients hypertendus présentant une hypertension et une hypokaliémie moins sévères (1,5,6). L'adénome est plus souvent rencontré chez la femme et le pic d'incidence se situe entre 30 et 50 ans (1). L'hyperaldostéronisme idiopathique se retrouve surtout chez l'homme et est d'apparition plus tardive que l'adénome (7).

PHYSIOLOGIE DE L'ALDOSTÉRONE

La libération de l'aldostérone est sous le contrôle de trois grands mécanismes soient le système rénine-angiotensine, la kaliémie et l'ACTH. La plupart des études suggèrent cependant que l'ACTH ne jouerait qu'un rôle mineur (8). Les niveaux physiologiques d'ACTH suffisent à stimuler la sécrétion d'aldostérone mais l'effet n'est pas durable. Le potassium stimule directement la sécrétion d'aldostérone (8).

Le système rénine-angiotensine est stimulé par différents facteurs abaissant la pression artérielle tels que la position debout et la restriction en sel. Les cellules spécialisées enserrant les artéoles afférentes et formant l'appareil juxtaglomérulaire du rein perçoivent la diminution de la pression sanguine et libèrent la rénine. Cette

hormone est synthétisée sous la forme de prorénine, un précurseur inactif qui est stocké et activé par protéolyse au niveau des granules de sécrétion des cellules de l'appareil juxtaglomérulaire (8). La rénine libérée dans la circulation transforme l'angiotensinogène, provenant du foie, en angiotensine I. Le clivage de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) présente au niveau de l'endothélium vasculaire pulmonaire produit l'angiotensine II. Ce peptide possède une activité vasoconstrictrice sur les artéoles et stimule la production d'aldostérone par la corticosurrénale. L'aldostérone agit au niveau d'un transporteur du tubule distal pour favoriser la réabsorption de sodium et d'eau. La vasoconstriction induite par l'angiotensine II et l'augmentation du volume hydrique élèvent la pression inhibant ainsi le stimulus ayant déclenché la production de rénine (8).

SYMPTÔMES DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

La réabsorption du sodium se faisant aux dépens d'une élimination de potassium et d'ions hydrogène, un excès d'aldostérone entraîne une hypokaliémie et une alcalose métabolique. L'hypokaliémie diminue le pouvoir de concentration du rein provoquant une polyurie souvent associée à de la polydipsie et de la nocturie (8). L'hypokaliémie peut également entraîner de la faiblesse musculaire et de la fatigue. Malgré cette hypokaliémie, on note une excrétion élevée de potassium dans l'urine (> 30 mmol/d) (7). Si l'hypokaliémie est sévère, les concentrations sériques de magnésium seront aussi abaissées (8). Bien que l'excès d'aldostérone augmente la réabsorption du sodium, la natrémie est souvent normale puisqu'il y a aussi augmentation de la rétention d'eau (1). Si la polyurie est importante, la natrémie pourra toutefois être élevée (8). Tous ces symptômes ne sont cependant pas présents chez tous les patients (1).

L'hypertension n'est pas seulement due à l'augmentation du volume sanguin mais aussi, tel que suggéré par des modèles animaux, à une vasoconstriction due à l'augmentation du sodium intracellulaire dans les cellules du muscle lisse vasculaire (1). L'hypertension associée à l'HA est habituellement de modérée à sévère et est généralement plus sévère dans les cas d'adénome (1,6).

DOSAGES DE L'ALDOSTÉRONE ET DE LA RÉNINE

L'aldostérone est présente dans le plasma à faible concentration (< 500 pmol/L chez les sujets sains) et est surtout dosée par des techniques RIA (9). Il existe plusieurs trousse de dosage qui

diffèrent par la spécificité de l'anticorps utilisé de même que par le procédé utilisé pour séparer les formes libre et liée à l'anticorps (10). Pour certaines méthodes, il est nécessaire de procéder tout d'abord à une extraction (9,11). La production d'aldostérone suit un cycle nyctéméral, les taux étant plus élevés au lever le matin. Le cycle ressemble à celui du cortisol, mais la production d'aldostérone ne dépend pas de l'ACTH (1). Les taux plasmatiques d'aldostérone sont augmentés par l'apport alimentaire en potassium, la restriction sodée et la station debout (8).

Dans le cas de la rénine, il est possible de mesurer sa masse en utilisant un essai radioimmunométrique ou de mesurer son activité enzymatique. Les premiers essais mesurant la masse de la rénine utilisaient des anticorps polyclonaux. Ces derniers reconnaissent également la prorénine, ce qui était problématique dans la détermination de la forme active de la rénine puisque la prorénine se retrouve dans la circulation à une concentration 10 fois plus élevée (9). En effet, la prorénine est libérée dans la circulation principalement par les reins mais aussi par les organes reproducteurs et les surrénales et cette libération n'est pas régulée comme celle de la rénine. Les premiers anticorps monoclonaux ont été développés dans les années 1980 (9). Dans la trousse de Sanofi-Pasteur (Eria Diagnostics), le premier anticorps monoclonal reconnaît les formes active et inactive de la rénine alors que le second anticorps monoclonal, marqué à l'iode¹²⁵, est spécifique à la forme active (12). Pour la mesure de l'activité, l'angiotensine I produit par clivage de l'angiotensinogène endogène par la rénine après incubation à 37°C est dosé par RIA et la quantité d'angiotensine I présent dans un tube témoin gardé à 4°C est soustraite (10). Les essais pour le dosage de l'activité de la rénine n'étant pas standardisés, le temps d'incubation à 37°C est parfois allongé pour augmenter la sensibilité de l'essai (10).

La conversion périphérique *in vivo* de prorénine en rénine est pratiquement inexistante mais se produit *in vitro* lorsque le prélèvement est gardé pour une longue période à 4°C (13). Certains auteurs ont donc recommandé de prélever l'échantillon sanguin à la température de la pièce pour éviter la cryo-activation de la prorénine (9,10). Que l'échantillon (plasma EDTA) ait été prélevé sur glace ou non ne semble pas avoir d'impact sur le dosage de la masse si le plasma a été congelé rapidement (13). Par contre, les auteurs de cette étude ont observé une plus grande différence pour la mesure de l'activité, celle-ci étant plus élevée pour le prélèvement sur glace. Puisque la masse ne varie pas, la plus faible activité mesurée pour le prélèvement non refroidi pourrait être due soit à une perte d'activité car l'enzyme est instable ou encore à une dégradation du substrat endogène (9,13). La cryo-activation de la rénine est plus à craindre dans le sérum que dans le plasma EDTA parce que l'EDTA inhibe les protéases (10). Un échantillon hémolysé ne devrait pas être utilisé étant donné la présence d'angiotensinases dans les globules rouges (10). La production de rénine présente également une variation nyctémérale, les valeurs matinales étant plus élevées que celles de l'après-midi (8). L'activité de la rénine diminue avec l'âge (10).

La corrélation avec l'angiotensine II semble être meilleure pour la rénine immunoréactive (masse) que pour l'activité rénine (14). Les méthodes de dosage de la masse de la rénine sont plus faciles à standardiser étant donné qu'elles ne dépendent pas de la concentration endogène du substrat. De meilleurs CV inter et intra-laboratoires ont été rapportés (14). Cependant un programme de contrôle de qualité (CQ) interlaboratoires évaluant 48 laboratoires italiens utilisant la trousse de Sanofi-Pasteur a

relevé des CV interlaboratoires de l'ordre de 14 à 46% (12). Ce programme de CQ a révélé une imprécision élevée pour les basses concentrations de rénine (12). Il semble que la corrélation entre l'activité de la rénine et la rénine masse soit très bonne pour les valeurs élevées mais qu'elle le soit moins pour les valeurs basses ou dans les cas de néphropathie diabétique alors que la concentration de prorénine peut être jusqu'à 100 fois plus élevée que celle de la rénine (8,9).

DIAGNOSTIC DE L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

L'hypokaliémie ne peut être utilisée comme critère de dépistage de HA puisque de nombreux patients peuvent présenter une kaliémie normale (5,15,16). D'un autre côté, l'hypokaliémie manque de spécificité car la plupart des hypokaliémies chez les hypertendus sont dues à la prise de diurétiques (17). De même, le taux d'aldostérone peut se retrouver à l'intérieur des valeurs de référence. Toutefois, si le système rénine-angiotensine fonctionne normalement, on s'attend à ce que l'aldostérone soit abaissée lorsque la rénine est supprimée (18). C'est pourquoi le calcul d'un ratio aldostérone/rénine a été proposé comme test de dépistage. Ce ratio mettrait en évidence une production d'aldostérone inappropriée pour un taux de rénine donné. Le ratio généralement rapporté dans la littérature est basé sur la mesure de l'activité de la rénine.

Le ratio a été proposé la première fois pour le diagnostic de HA en 1976, mais son utilisation en clinique date du début des années 1980 (19) alors qu'une étude a démontré une spécificité de 100% pour un ratio > 60 (ou 1668) (Tableau 1) (20). Seulement le tiers des patients avec HA présentaient une hypokaliémie confirmant que ce paramètre est un mauvais critère de dépistage alors que le ratio au hasard semble avoir une bonne efficacité. En effet, le ratio demeurerait élevé malgré une modification de la consommation de sel ou la reprise des prélèvements à un moment différent dans la journée (20). Plusieurs études ont par la suite été faites pour déterminer l'efficacité du ratio et établir les meilleures conditions de prélèvement. Le Tableau 1 donne un aperçu des ratios proposés dans la littérature. Il est difficile de comparer les conclusions des diverses études non seulement parce que différents seuils sont utilisés mais aussi parce que différentes unités de mesure sont employées. L'aldostérone est exprimée en ng/dL aux USA et en pmol/L (SI) dans le reste du monde. L'activité de la rénine est exprimée en ng/mL/h.

Bien que le ratio soit accepté comme test de dépistage (8), le seuil à utiliser est controversé. En général, un ratio de 20 à 50 (554 à 1385) nécessite une évaluation supplémentaire (1,8,10), alors qu'un ratio > 70 (1939) avec une aldostérone \geq 15 ng/dL (416 pmol/L) et une rénine \leq 1 ng/mL/h est virtuellement diagnostique de l'HA (2).

Il y a très peu de données dans la littérature sur un ratio basé sur la mesure de la masse de la rénine active. Une équipe de Québec a publié des données préliminaires pour une population de sujets hypertendus et de volontaires sains. Tous les patients avec HA confirmé présentaient un ratio au hasard, calculé à partir de prélèvements faits le matin entre 8 h et 10 h, supérieur à 140. Des 54 patients avec HTE, un seul avait un ratio supérieur à 100 (106) qui s'est abaissé à 56 lors de la reprise des prélèvements. Des 67 sujets sains, 63 montraient un ratio inférieur à 100 et les quatre autres un ratio situé entre 100 et 140. À partir de ces données, les

Tableau 1

Différents ratios (concentration d'aldostérone/activité de la rénine) proposés dans la littérature.

Population	Ratio (ng/dL)/ ng/mL/h	Ratio (pmol/L)/ ng/mL/h	Auteurs	Ratio élevé (%) (% patients)	HA confirmé (% patients)	Spécificité du ratio
348 HT	60	1668	Hiramatsu et al, 1981	9 (3%)	9 (3%) 9 adénomes (33%) K < 3,5 mmol/L	100%
759 NT,HTE,HA (exclus si HT sévère)	30 (+ aldo > 20 ng/dL)	830 (+ aldo >554 pmol/L)	Weinberg et Fineberg, 1993	68 (9%)	62 (8%)	91% Sens 90% PPV 69% NPV 98% (épreuves fonctionnelles pour TOUS les patients)
90 HT réfractaire	100	2770	Gallay et al, 2001	15 (17%)	15 (17%) 10 adénomes 5 hyperplasies (67%) K < 3,5 mmol/L	100%
2160 HT (exclus si HT sévère)	50 (+ aldo > 15 ng/dL)	1385 (+ aldo > 416 pmol/L)	Mulatero et al, 2002	230 (11%)	154 (7%) 35 adénomes 119 hyperplasies	67%

auteurs proposent qu'un ratio < 100 suggère une HTE, qu'un ratio > 140 nécessite une épreuve de confirmation de HA (décrite plus loin) et qu'un ratio entre 100 et 140 devrait être contrôlé (14).

Faut-il arrêter la prise de médicaments hypotenseurs avant de déterminer le ratio ? Les patients chez lesquels on soupçonne un HA ont souvent une hypertension réfractaire nécessitant la prise de plusieurs médicaments. Il peut donc être risqué d'éliminer les médicaments durant les trois semaines nécessaires à la complète disparition de leurs effets (6). Puisque le ratio met en évidence la relation entre l'aldostérone et la rénine, il a été initialement inféré que les hypotenseurs n'affecteraient pas la mesure du ratio puisqu'aucun de ces médicaments n'est connu pour supprimer la rénine tout en stimulant l'aldostérone (3). Pour la même raison, il y a consensus pour arrêter la spironolactone six semaines avant de déterminer le ratio. En effet, cet antagoniste de l'aldostérone augmente l'aldostérone et la rénine modifiant la relation normalement observée entre ces deux éléments du système rénine-angiotensine (9). Puisqu'ils inhibent la production d'aldostérone, les antagonistes des canaux calciques et les inhibiteurs de l'ACE sont susceptibles de diminuer le ratio (2,4). L'effet devrait toutefois être plus marqué chez des sujets sains avec un système rénine-angiotensine normalement régulé que chez des patients présentant une production autonome d'aldostérone (17,21).

Lors d'une étude prospective, les inhibiteurs de l'ACE, les diurétiques, les antagonistes des canaux calciques et les β -bloqueurs n'ont pas empêché le diagnostic de HA dans une population de 90 patients avec hypertension mal contrôlée (21). Dans cette étude, un ratio au hasard > 100 (2770) a permis d'identifier 15 patients avec HA (10 avec adénome confirmé par histologie et 5 avec hyperplasie identifiée par TDM). L'absence de faux positifs suggère qu'un ratio > 100 est très spécifique même

en présence de médicaments hypotenseurs. La sensibilité de ce ratio n'a toutefois pu être déterminée dans cette étude. Une autre étude utilisant un seuil plus près de celui souvent rapporté dans la littérature (50 ou 1385) a permis de comparer l'effet d'une monothérapie sur le ratio par rapport au ratio déterminé un mois après arrêt de toutes médications dans une population de 2160 hypertendus (6). Un HA a été diagnostiqué chez 154 des 230 patients présentant un ratio > 50 (1385) et une concentration d'aldostérone > 15 ng/dL (416 pmol/L) (spécificité 67%). Le ratio a été calculé à partir de prélèvements faits entre 8 h et 10 h am en position debout. Tel que décrit précédemment, l'inhibition de la production d'aldostérone par les inhibiteurs de l'ACE et les α -bloqueurs suggère une diminution possible du ratio, ce que les auteurs ont observé après deux mois de prise de fosinopril ou de doxazosine. Cette diminution n'a cependant occasionné aucun faux négatif (6). Le fosinopril (inhibiteur de l'ACE) ou le doxazosine (α -bloqueur) pourraient donc être utilisés avant la détermination du ratio. L'amlodipine (bloqueur des canaux calciques) a également diminué le ratio et n'a causé qu'une faible proportion de faux négatifs. L'amlodipine pourrait donc être utilisé si absolument requis pour le contrôle de la pression. Les auteurs n'ont pas observé de faux négatifs mais cependant des faux positifs sont possibles avec les β -bloqueurs (atenolol) puisqu'ils provoquent une plus grande diminution de rénine que d'aldostérone (6).

SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DU RATIO

Il y a peu de données dans la littérature sur la sensibilité du ratio pour le diagnostic de HA puisque la plupart des épreuves de confirmation (voir le texte ci-dessous) ne sont faites que chez les patients présentant un ratio élevé. Une bonne efficacité du test est rapportée (93%) parce que 40 patients sur 43 soumis à une

épreuve fonctionnelle avaient effectivement un HA et pourtant 77 patients avaient initialement été identifiés avec un ratio > 27 (750) (16). Les auteurs n'expliquent pas pourquoi les 34 autres patients n'ont pas été investigués et la proportion de faux positifs n'est pas forcément la même dans ce sous-groupe. Le Tableau 1 montre que la spécificité du ratio peut varier de 67% à 100% selon le seuil utilisé et la population étudiée. Plutôt que de s'intéresser à la sensibilité/spécificité clinique du ratio, un groupe de la clinique Mayo a évalué l'efficacité du ratio à détecter une production d'aldostérone inappropriée pour une concentration donnée de rénine. Si le ratio est bien le reflet de la relation entre l'aldostérone et la rénine, il devrait être indépendant de la concentration de la rénine. En effet, dans un système rénine-angiotensine normalement régulé, une augmentation de rénine devrait induire une augmentation appropriée d'aldostérone et le ratio ne devrait pas changer. Les auteurs ont donc déterminé un ratio à partir de prélèvements faits vers 8 h am en position couchée puis après une déambulation minutée de 30 minutes. La stimulation de la production de rénine par le passage à la position debout a augmenté significativement le ratio suggérant qu'il n'est pas indépendant de la concentration de rénine (22). Un ratio élevé semble être davantage le reflet d'une rénine basse (22). Il faut toutefois noter qu'une déambulation de 30 minutes n'est pas suffisante pour la stimulation maximale de la rénine mais est suffisante pour diminuer la clairance hépatique de l'aldostérone par diminution du débit hépatique (6).

UTILITÉ DU RATIO

L'utilisation du ratio a suscité beaucoup de controverse dans la littérature. Bien que reconnu comme un test de dépistage de choix, son efficacité dépend de la population étudiée. Il est possible que la prévalence de HA ait été surestimée avec l'utilisation du ratio car une prévalence de 17 à 32% a été rapportée. Mais ces études étaient faites sur des populations ciblées. La prévalence dans la population hypertendue en général n'est pas vraiment connue (19). L'utilité clinique du ratio peut être remise en question quand on considère que certains auteurs suggèrent de répéter deux ou même trois fois la mesure du ratio avant d'exclure un diagnostic de HA à cause de la variabilité intra-individuelle de l'aldostérone et de la rénine et de l'imprécision des dosages (2,15,19,23).

La grande variabilité intra-individuelle de l'aldostérone et de la rénine expliquerait que le profil du système rénine-angiotensine soit très variable et que les patients ne montrent pas toujours toutes les caractéristiques de HA (rénine supprimée, aldostérone augmentée, ratio élevé). Une étude rétrospective chez 71 patients japonais avec adénome suggère que le ratio est le test de dépistage le plus sensible puisque 69% des patients avaient un ratio toujours élevé (> 35 (970)) comparé à 61% des patients pour une aldostérone élevée (> 15 ng/dL (416 pmol/L)) et 52% des patients pour une rénine basse (< 0,5 ng/mL/h) (15).

De même, le ratio semble être moins sensible aux conditions de prélèvements que ne le sont les dosages d'aldostérone et de rénine. En effet, dans l'étude rétrospective japonaise, les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre le ratio au hasard (pas de contrainte concernant la posture, l'heure du jour, la consommation de sel et la prise de médicaments à l'exception de la spironolactone) en clinique externe et le ratio déterminé sous hospitalisation (au moins 30 minutes en position couchée, à 9h am,

jeûne de 12 h, consommation de sel contrôlée, seuls médicaments les antagonistes des canaux calciques) alors que l'aldostérone était significativement plus basse dans le prélèvement au hasard (15).

Malgré tout, il est préférable, pour améliorer la performance diagnostique du ratio, de standardiser les conditions de prélèvement afin de favoriser les conditions assurant une rénine plus élevée. En effet, le ratio est très dépendant de la valeur de la rénine qui est le dénominateur. Une valeur basse de l'ordre de 0,1 ng/mL/h, comme on peut le voir chez les hypertendus âgés ou de race noire et chez certains patients avec HTE à rénine abaissée, sera associée à un ratio élevé même si l'aldostérone est aussi basse que 5 ng/dL (139 pmol/L) (2,8,19). Favoriser les conditions associées à une concentration plasmatique de rénine plus élevée permet également d'augmenter la précision du dosage de rénine qui est généralement assez faible dans les basses valeurs. Ainsi l'étude de Gallay et al (21) (ratio > 100 (2770)) rapporte un CV de 27% aux concentrations basses de rénine (0,4 ng/mL/h) comparé à 10% aux valeurs plus élevées (2,18 ng/mL/h). En plus d'éliminer la spironolactone (six semaines), il faut donc éviter les β -bloqueurs qui diminuent la rénine (arrêt deux semaines avant le prélèvement). Il faut aussi privilégier la position debout (assis) par rapport à celle couchée parce que la rénine est plus élevée en position debout (10). Les prélèvements devraient être effectués le matin parce que la rénine est alors plus élevée et après 2 heures de déambulation normale (6,8,17). Comme nous l'avons vu, une déambulation de 30 minutes n'est pas suffisante pour une stimulation maximale de la rénine (6).

L'efficacité du test de dépistage augmente lorsqu'il est fait chez une population bien ciblée. Les recommandations du groupe de travail canadien sur l'hypertension sont d'effectuer le dépistage de HA chez les patients hypertendus avec hypokaliémie spontanée, hypokaliémie sévère sous diurétiques (< 3 mmol/L) (8), hypertension réfractaire malgré trois médicaments ou plus ou en présence d'un incidentalome (25). Au Royaume-Uni, des auteurs recommandent quant à eux de faire le dépistage chez tous les patients hypertendus. Cette recommandation peut s'expliquer en partie par le fait que la spironolactone n'y est pas, du moins au moment de cette recommandation, approuvée pour le traitement de l'hypertension essentielle mais seulement pour le contrôle de la pression dans les cas d'adénome ou d'hyperplasie surrénalienne (4,24).

Le groupe de travail canadien sur l'hypertension recommande de calculer le ratio à partir de prélèvements faits le matin après 15 minutes en position assise (25). Notons que le repos assis de 15 minutes est une norme générale de standardisation des prélèvements permettant d'éviter les problèmes reliés à l'hémoconcentration ou à l'hémodilution suite à un changement de position. Le groupe de travail canadien recommande également d'utiliser le seuil le plus faible rapporté dans la littérature, soit 20 (554), avec confirmation des positifs. Il favorise donc une sensibilité maximale du test de dépistage. Certains auteurs suggèrent toutefois d'ajouter un seuil pour l'aldostérone, en général 15 ou 20 ng/dL (416 ou 554 pmol/L), afin d'augmenter la spécificité du ratio. La sensibilité en sera toutefois diminuée. Ainsi, Stowasser et Gordon (23) rapportent qu'un seuil d'aldostérone à 20 ng/dL (554 pmol/L) leur aurait fait manquer 20% des patients avec adénome. Un seuil plus bas pour l'aldostérone pourrait être utilisé. En effet une étude a démontré que tous les tests de confirmation effectués pour confirmer un ratio élevé (> 35 (970)) étaient négatifs lorsque

l'aldostérone était inférieure à 9 ng/dL (249 pmol/L) (5). Le groupe de travail canadien reconnaît que des taux d'aldostérone inférieurs à 12 ng/dL (330 pmol/L) sont rarement associés à un HA même lorsque le ratio aldostérone sur rénine est élevé (25).

ÉPREUVES DE CONFIRMATION

Le diagnostic définitif de HA nécessite une confirmation avec une épreuve fonctionnelle pour montrer la production autonome d'aldostérone. Il est important de corriger l'hypokaliémie avant les épreuves fonctionnelles parce que celles-ci peuvent l'aggraver (8). L'épreuve étalon-or est l'augmentation du volume sanguin par infusion de saline (2 L en 4 h) ou par surcharge orale en sel (300 mmol/d pendant 3 jours) permettant de démontrer une absence de suppression de l'aldostérone en cas de HA. Les diurétiques devraient être arrêtés deux à quatre semaines avant l'évaluation pour éviter une hypokaliémie qui diminue la sécrétion de l'aldostérone. La consommation de sodium devrait être d'au moins 100 mmol/d (1).

Le captopril (inhibiteur de l'ACE) inhibe la conversion enzymatique de l'angiotensine I en angiotensine II. Chez les sujets sains, le captopril diminue la production d'aldostérone alors qu'il n'a que peu ou pas d'effet dans un cas de production autonome d'aldostérone. Un groupe de Québec a montré, dans une étude prospective, que le captopril (25 mg PO 2 h avant les dosages) est aussi efficace que la surcharge orale en sel pour le diagnostic de HA (11). La sensibilité des deux tests était semblable et les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre les deux courbes de distribution cumulative d'aldostérone. La corrélation était excellente pour les concentrations individuelles d'aldostérone. La spécificité du test au captopril n'a toutefois pu être déterminée dans cette étude puisque seuls cinq patients avec HTE ont été investigués. Cette épreuve ne permet toutefois pas de distinguer l'adénome de l'hyperplasie (11). L'épreuve au captopril est mieux tolérée par les patients, leur pression demeurant plus stable pendant la durée de l'épreuve, et pourrait donc être très utile pour les patients avec hypertension sévère (pression diastolique > 115 mmHg) ou insuffisance cardiaque pour lesquels la surcharge sodique n'est pas indiquée (8,11).

Après établissement d'un diagnostic biochimique de HA, l'imagerie permet de distinguer un adénome d'une hyperplasie. Le diagnostic biochimique doit précéder l'imagerie parce que celle-ci peut trouver un incidentalome c'est-à-dire une masse non active. De 3 à 7% des individus de plus de 50 ans présenteraient un incidentalome (2). La tomodensitométrie (TDM) abdominale nécessite un scanner à haute résolution car plusieurs adénomes surrenaliens sont inférieurs à 1 cm (8). La spécificité de la TDM est cependant assez faible (environ 60%) et, lorsque disponible, la résonance magnétique nucléaire peut être préférable (19,25).

Le test de posture peut également être utilisé pour distinguer l'adénome de l'hyperplasie. Les prélèvements sont faits en position couchée le matin puis après 2 à 4 h de déambulation (10). Dans l'adénome, la rénine reste supprimée et l'aldostérone n'augmente pas après la déambulation. L'aldostérone peut même diminuer de façon paradoxale alors qu'elle augmentera dans l'hyperplasie. On suppose que les surrenales hyperplasiques demeurent sensibles à une faible augmentation de la rénine (1). Le cortisol devrait également être dosé afin d'éliminer la possibilité que l'augmentation d'aldostérone soit due à la corticotropine (7).

Il y a toutefois une controverse sur l'efficacité du test de posture, l'aldostérone augmentant parfois dans l'adénome (1,9).

Si la TDM est négative ou équivoque, on peut procéder à un cathétérisme percutané transfémoral bilatéral des veines surrenales (8). Le prélèvement veineux au niveau des surrenales permet de déterminer si la production d'aldostérone n'est augmentée que d'un seul côté. Mais cette procédure est invasive et techniquement difficile (25% d'échec) (1). Le dosage simultané du cortisol permet d'écartier la possibilité d'une fausse variation de l'aldostérone due à un stress ou à une dilution (8). En présence d'un adénome, le ratio aldostérone/cortisol s'infléchit du côté de la lésion.

TRAITEMENT

La surrenalectomie par laparoscopie est indiquée chez les jeunes patients avec HA confirmé et une masse de plus de 1 cm ou chez les patients avec latéralisation démontrée par cathétérisme percutané transfémoral bilatéral des veines surrenales (2). Environ 50% des patients vont demeurer normotendus 5 ans après la surrenalectomie (2). Le maintien de l'hypertension après la chirurgie est relié à l'âge du patient au moment du diagnostic de HA (15). Le traitement médicamenteux (spironolactone) est recommandé pour tous les autres patients. Il est aussi acceptable dans les cas d'adénome si le patient refuse l'opération parce que celle-ci ne garantit pas de guérison absolue et que très peu d'adénomes deviennent malins (2). Les antagonistes des canaux calciques et les inhibiteurs de l'ACE peuvent également être utiles dans le traitement de HA (2).

CONTINUUM ENTRE LES DIVERSES FORMES D'HYPERTENSION ESSENTIELLE

La physiopathologie de l'adénome et de l'hypertrophie des surrenales est inconnue (1). Les symptômes de HA idiopathique sont généralement moins sévères que ceux de l'adénome. L'hypokaliémie et la suppression de la rénine sont moins marqués ce qui amène certaines autorités à croire que ce syndrome n'est pas différent cliniquement de HTE avec rénine abaissée (1). Cette dernière décrit un groupe de patients hypertendus avec rénine supprimée mais aldostérone normale ce qui excluait le diagnostic de HA. Cependant l'aldostérone est alors inappropriée pour la concentration de rénine (18). Il est maintenant reconnu que certains patients avec HA ont une aldostérone normale. Dans l'hypothèse d'un continuum, le diagnostic d'une HTE à rénine basse ou d'une hyperplasie surrenalienne sera posé en fonction du seuil choisi. Mais la distinction entre ces deux entités cliniques n'a pas vraiment d'importance si le traitement est le même.

La spironolactone ne semble pas être plus efficace qu'une autre classe d'hypotenseurs dans le traitement de HTE à rénine basse mais semble être un bon prédicteur de la réponse à la chirurgie dans HA avec adénome. Elle procure également un bon contrôle de la pression dans les cas d'hyperplasie surrenalienne (3). De plus de faibles doses de spironolactone ont montré un effet cardio-protecteur dans l'insuffisance cardiaque suggérant un effet bénéfique du médicament allant au-delà de la diminution de la pression (2). La spironolactone présente toutefois des effets secondaires importants comme des perturbations du cycle menstruel chez la femme et une gynécomastie, de l'impotence et une diminution de libido, suite à l'inhibition de la biosynthèse des

stéroïdes, chez l'homme. Il est donc important de bien cibler les patients qui pourraient bénéficier le plus de ce médicament. Le ratio aldostérone/rénine semble prometteur pour identifier ce groupe de patients mais l'étude suggérant un tel rôle pour le ratio n'était pas randomisée. L'effet bénéfique de la spironolactone sur le contrôle de la pression était peut-être dû à une meilleure compliance des patients (3). Une étude randomisée est donc nécessaire à la confirmation du rôle prometteur du ratio dans l'identification des patients qui pourraient bénéficier le plus d'un traitement à la spironolactone.

RÉFÉRENCES

- Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. In: Williams textbook of endocrinology, 9^e éd., Montréal : W.B. Saunders Co ;1998 p. 517-664.
- Thakkar RB, Oparil S. Primary aldosteronism: a practical approach to diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens* 2001;3:189-95.
- Padfield PL. Primary aldosteronism, a common entity? the myth persists. *J Hum Hypertens* 2002;6:159-62.
- Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2001;77:639-44.
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Pinto M et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1863-7.
- Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002;40:897-902.
- Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828-34.
- Williams GH, Dluhy RG. Pathologies de la corticosurrénale. In: Harrison, Principes de médecine interne, 15^e éd., Paris : Médecine-Sciences, Flammarion ;2001, p.2084-105.
- Cartledge S, Lawson N. Aldosterone and renin measurements. *Ann Clin Biochem* 2000;37:262-78.
- Demers LM, Whitley RJ. Function of the adrenal cortex. In: Tietz textbook of clinical chemistry, 3^e éd., Montréal : W.B. Saunders Co. ;1999, p.1531-69.
- Agharazii M, Douville P, Grose JH, Lebel M. Captopril suppression versus salt loading in confirming primary aldosteronism. *Hypertension* 2001;37:1440-3.
- Piffanelli A, Morganti A, Mantero F, Cianetti A, Zucchelli GC, Giovannini G et al. Supraregional interlaboratory quality-control survey for an immunoradiometric renin assay. *Clin Chem* 2001;47:2148-50.
- Ulmer PS, Meikle AW. Sample requirements for plasma renin activity and immunoreactive renin. *Clin Chem* 2000;46:1442-4.
- Racine MC, Douville P, Lebel M. Functional tests for primary aldosteronism: value of captopril suppression. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:245-9.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2489-94.
- Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary care population. *The Lancet* 1999;353:40.
- Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993;153:2125-9.
- Stowasser M. Hyperaldosteronism: primary versus tertiary. *J Hypertens* 2002;20:17-9.
- Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001;357:953-4.
- Hiramatsu K., Yamada T., Yukimura Y., Komiya I., Ichikawa K. Ishihara M. et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1981;141:1589-93.
- Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001;37:699-705.
- Montori VM, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. Validity of the aldosterone-renin ratio used to screen for primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2001;76:877-82.
- Stowasser M, Gordon RD. The aldosterone-renin ratio and primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2002;77:202-3.
- Lim PO, MacDonald TM. Cautions over idiopathic aldosteronism (Letter). *Lancet* 2001;358:332-3.
- Zarnke KB, McAlister FA, Campbell NR, Levine M, Schiffrin EL, Grover S et al. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part one – Assessment for diagnosis, cardiovascular risk, causes and lifestyle modification. *Can J Cardiol* 2002;18:604-24.

ABRÉVIATIONS

- ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine
 ACTH : hormone corticotrope ou corticotropine
 CQ : contrôle de qualité
 CV : coefficient de variation
 HA : hyperaldostéronisme primaire
 HT : hypertension
 HTE : hypertension essentielle
 NPV : valeur prédictive négative
 NT : normotension
 PPV : valeur prédictive positive
 RIA : radioimmunoessai
 TDM : tomodensitométrie

I CONTRIBUTION DES ALCOOLS À L'ÉCART OSMOTIQUE DU SÉRUM

L'osmose est ce phénomène physique bien connu responsable de la migration des fluides dans un organisme. Pour qu'il se manifeste, de part et d'autre d'une membrane semi-perméable, doit exister un gradient de concentration d'un soluté diffusant moins rapidement que l'eau. L'intensité du phénomène peut être déterminée quantitativement par la mesure de la pression osmotique. Celle-ci est la pression qu'il faut exercer sur le compartiment le plus concentré pour neutraliser la migration des molécules de solvant. Idéalement, la pression osmotique dépend uniquement du nombre total de particules en solution et ce indépendamment de leur nature. L'idéalité du système est acquise pour des solutions très diluées, c'est-à-dire dans des conditions se rapprochant de celles du solvant pur. La relation suivante permet de calculer la pression osmotique d'une solution :

$$\pi = mRT$$

où π représente la pression osmotique, m la molalité de la solution, R la constante des gaz parfaits et T la température en degrés Kelvin. Ainsi, selon cette relation, une solution contenant 1 mol/kg d'eau exerce une pression osmotique de 1 atm sur un compartiment contenant de l'eau pure et séparée de celui-ci par une membrane semi-perméable. Une autre relation permet d'évaluer l'osmolalité d'une solution :

$$\text{osmolalité} = \phi n c$$

où ϕ est le coefficient osmotique du soluté, n le nombre de particules dans le soluté et c la concentration en osmol/kg d'eau. Dans des conditions idéales, ϕ possède une valeur de 1.

L'osmose a des conséquences physiologiques importantes chez tous les êtres vivants car elle provoque la migration de l'eau entre les divers compartiments de l'organisme. Les vaisseaux sanguins et les membranes des cellules peuvent être considérés comme des membranes semi-perméables laissant circuler l'eau tout en retenant les solutés donnant ainsi lieu à la création de gradients de concentrations et à l'apparition de phénomènes osmotiques. L'osmolalité d'une solution représente en fait la mesure de la concentration totale des solutés.

En biochimie clinique, la comparaison de l'osmolalité du sérum et de l'urine sert à évaluer le pouvoir de concentration du rein. Les valeurs de référence pour l'osmolalité sérique sont de 275 à 295 mosm/kg d'eau (1). Les principaux ions responsables de la majeure partie de la pression osmotique du sérum sont le sodium, les chlorures et les bicarbonates. Les protéines, à cause de leur poids moléculaire élevé, ont une concentration molaire sérique faible en comparaison des solutés précités et contribuent peu à l'osmolalité sérique. Celle-ci peut être obtenue avec une bonne exactitude à partir de trois paramètres biochimiques :

$$\text{osmolalité calculée} = 2Na + \text{urée} + \text{glucose}$$

où Na, urée et glucose représentent respectivement la natrémie, l'urémie et la glycémie exprimées en mmol/L. Cependant, pour plus d'exactitude, l'osmolalité peut être mesurée avec des

appareils dédiés à cette mesure, les osmomètres. Leur fonctionnement est basé sur l'un ou l'autre de deux principes analytiques, soit la baisse du point de fusion ou la baisse de la tension de vapeur, le premier principe étant le plus utilisé.

Il est bien connu qu'une mole d'un substrat non dissociant (comme le glucose) dissout dans l'eau pure abaisse son point de fusion de 1,86°C. Ainsi donc à partir du point de fusion du sérum, il est possible de connaître le nombre de moles de soluté dans 1 kg d'eau. Cette relation est valide pour des solutions diluées et il est généralement admis que pour des valeurs inférieures ou égales à 500 mosm/kg, la relation tient. La comparaison entre l'osmolalité sérique mesurée et celle calculée par la relation précédente a donné naissance à l'écart osmotique :

$$\text{écart osmotique} = \text{osmolalité mesurée} - \text{osmolalité calculée}$$

Cet écart serait de 10 à 20 mosm/kg. Le contenu en eau du sérum aurait une influence importante sur le calcul de l'écart osmotique et varierait avec le contenu en lipides et en protéines du sérum (1). En effet, l'osmolalité (mosm/kg d'eau) est calculée à partir des concentrations molaires exprimées en mmol/L de sérum. Mais pour plus de précision, il conviendrait de convertir celles-ci en leur molalité. Pour ce faire, la quantité d'eau pure par litre de sérum doit être connue. Il existe peu de méthodes de décrites pour mesurer le contenu en eau sérique. Une méthode simple que j'ai utilisée dans la présente étude consiste à ajouter au sérum des quantités connues d'eau (exprimées en masse/mL de sérum) et de mesurer l'osmolalité du sérum ainsi dilué. En portant en graphique 1/osmolalité en fonction de la masse d'eau ajoutée, une droite est obtenue dont la pente correspond à 1/n (n , étant le nombre de particules dans le sérum) et avec une ordonnée à l'origine correspondant à l'osmolalité initiale. À partir de ces deux données (l'ordonnée à l'origine et la pente), le contenu en eau initial du sérum est obtenu en g d'eau par mL de sérum.

L'usage clinique le plus courant de l'écart osmotique est la détection des alcools comme produits d'intoxication et en particulier l'éthanol, le méthanol, l'éthylène glycol, l'isopropanol et son métabolite l'acétone. L'augmentation de l'écart osmotique a aussi été rapportée dans d'autres conditions cliniques comme lors de chocs circulatoires, chez les nouveau-nés de faible poids, lors de la défaillance d'organes multiples, de l'administration de mannitol comme diurétique, de l'utilisation du glycérol pour réduire la pression intra-crânienne ou de l'administration de diatrizoate, colorant radio-opaque utilisé en radiographie. Avec le plasma, des interférences pourraient être causées par l'anticoagulant si le tube à prélèvement n'a pas été rempli.

L'usage le plus fréquent de l'écart osmotique étant la détection de substances d'intoxication et en particulier les alcools, il faut souligner que seul l'osmomètre à mesure du point de fusion permet de déceler les produits volatils dans le sérum par écart osmotique. Lors de la mesure par changement de la tension de vapeur du sérum, il y a une évaporation de l'échantillon pour la mesure de la température de condensation ce qui fait perdre les produits volatils.

La simplicité de la mesure de l'osmolalité et la présence d'osmomètres dans la majorité des laboratoires de biochimie clinique favorisent la détermination de l'écart osmotique pour la détection des alcools dans le sang par rapport à la chromatographie en phase gazeuse, méthode de référence, certes, mais complexe et nécessitant de l'instrumentation peu répandue dans les laboratoires de biochimie clinique. De plus, l'avènement en biochimie d'urgence de la méthode enzymatique basée sur l'utilisation de l'alcool déshydrogénase pour doser l'éthanol sur les automates a ouvert une porte pour la détection des autres alcools par l'écart osmotique.

En connaissant l'éthanolémie, est-il possible de prévoir son impact sur l'osmolalité sérique ? De redéfinir un nouvel écart osmotique en tenant compte de l'éthanolémie ce qui permettrait de révéler la présence d'autres substances toxiques dans le sérum telles que le méthanol, l'isopropanol, l'éthylène glycol et leurs métabolites ? Si l'éthanol dans le sérum suit l'idéalité des solutions, il devrait augmenter l'écart osmotique d'une valeur correspondant exactement à sa concentration exprimée en mmol/kg. Pour convertir une concentration en mmol/L en mmol/kg, il suffit de diviser les mmol/L par le contenu en eau du sérum, celui-ci se situant aux environs de 0,93 (2). Cependant, il semblerait que la situation ne soit pas aussi simple.

Une équipe de Vancouver (3) a récemment déterminé quel était le facteur de multiplication de l'éthanolémie dans le calcul de l'écart osmotique. L'étude a été faite à partir d'échantillons sériques de sujets ayant consommé de l'alcool. L'éthanolémie, l'osmolalité, la natrémie, l'urémie et la glycémie ont été mesurées dans ces échantillons. Cette étude était complétée par une étude *in vitro* réalisée par l'ajout d'alcool à du sérum n'en contenant pas et en vérifiant si l'augmentation de l'osmolalité (mesurée par abaissement du point de fusion) correspondait à la concentration d'éthanol ajoutée. La relation suivante a été obtenue *in vivo* :

osmolalité calculée =

$$2 \text{ natrémie} + \text{glycémie} + \text{urémie} + 1,25 \text{ éthanolémie}$$

les concentrations étant exprimées en mmol/L de sérum plutôt qu'en mmol/kg d'eau. Dans l'étude *in vitro*, le coefficient mesuré pour l'alcoolémie était de 1,16 au lieu de 1,25. Cette valeur plus faible *in vitro* peut possiblement être expliquée par la présence d'un métabolite de l'éthanol (vraisemblablement l'acétate) qui contribuerait à l'osmolalité dans l'étude *in vivo*. Donc, pour déterminer si le sérum contient d'autres produits d'intoxication en association avec l'alcool, nous devons tenir compte non seulement de l'éthanolémie mais aussi du facteur expérimental de 1,16 ou 1,25 retrouvé dans l'étude précitée sinon l'écart osmotique risque d'être surévalué. Le facteur de 1,16 déterminé dans l'étude *in vitro* démontre que l'éthanol ne se comporte pas de façon idéale.

Pour quelle raison l'alcool serait-il un soluté non idéal de par ses propriétés osmotiques ? Nous savons que l'osmolalité sérique est mesurée par la différence de point de fusion du sérum et nous savons que la variation du point de fusion dépend de la chaleur de fusion du solvant (4) :

$$\Delta T = R (T^*)^2 \cdot X_S / \Delta H$$

où ΔT représente le changement de la température de fusion, R la constante des gaz parfaits, T^* la température de fusion du solvant pur, X_S la fraction molaire partielle en soluté et ΔH la chaleur de fusion du solvant. Or l'éthanol est un composé très volatil qui nécessite donc très peu de chaleur pour son évaporation et sa fusion. Il est donc possible que le paramètre ΔH soit considérablement affecté par un produit volatil et qu'en présence d'éthanol on s'éloigne des conditions du solvant pur. Qu'en est-il des autres alcools ? Nécessitent-ils des facteurs de correction à leur concentration pour prédire l'augmentation que leur présence dans le sérum imposera à l'écart osmotique ?

Pour répondre à cette question, j'ai conduit une expérience d'étude *in vitro* similaire à celle précitée (3) en ajoutant à un pool de sérums diverses quantités connues d'éthanol, de méthanol, d'isopropanol, d'acétone et d'éthylène glycol. L'ajout était fait sur un pool dont la teneur en eau était connue, avec des pipettes recalibrées, en tenant compte des corrections qui s'imposent pour le changement de la densité des alcools avec la température. L'osmolalité était mesurée avec un osmomètre à point de fusion, modèle 3300 de Advanced Instruments Inc. Une moyenne de 15 déterminations a été obtenue pour chacun des produits (Tableau 1).

Un facteur de 1,00 représente un comportement idéal. Nous pouvons constater que le facteur de 1,16 est confirmé pour l'éthanol et que seuls l'acétone et le méthanol suivent un comportement idéal.

Mais malgré toutes ces considérations, est-il réaliste de tenter de dépister une présence de méthanol, d'isopropanol, d'acétone ou d'éthylène glycol par l'écart osmotique ? Les seuils toxiques sont bas : 6,2 mmol/L pour le méthanol, 3,4 mmol/L pour l'acétone, 2,2 mmol/L pour l'éthylène glycol (seuil décisionnel) et seul l'isopropanol présente un seuil toxique comparable à celui de l'éthanol (56 mmol/L). Il est fort possible qu'en plusieurs occasions, la présence de ces produits soit manquée par le calcul de l'écart osmotique (sauf pour l'isopropanol) ce qui entraîne alors une fausse sécurité et oriente mal le traitement (5).

Tableau 1

Le facteur représente la valeur par laquelle la concentration en mmol/kg de chaque produit doit être multipliée pour obtenir l'augmentation de l'osmolalité.

Produits volatils	Facteur
Éthanol	1,16
Méthanol	1,03
Isopropanol	1,32
Acétone	1,00
Éthylène glycol	1,40

En conclusion, le calcul de l'écart osmotique peut présenter plusieurs difficultés. D'abord, les unités de mesure des paramètres utilisés pour faire le calcul. Si le système d'unités internationales n'est pas utilisé, comme c'est le cas aux USA, les calculs sont grandement compliqués et des facteurs tenant compte des différences dans le poids moléculaire du sodium, de l'urée, du glucose et des autres solutés doivent entrer en considération. Si le système d'unités internationales est utilisé, comme c'est le cas au Canada et en Europe, les calculs sont plus simples. Nous

avons vu que l'éthanol et plusieurs autres alcools ne se comportent pas d'une façon idéale et qu'un facteur de non-idéalité doit être introduit pour calculer leur contribution à l'osmolalité. Le clinicien doit cependant être informé que les concentrations sériques des alcools autres que l'éthanol et l'isopropanol sont faibles dans le sérum, même dans les intoxications sévères, et que par le calcul de l'écart osmotique leur présence peut être masquée par la variabilité observée pour ce paramètre en clinique. Il demeure donc prudent de s'en remettre à des méthodes spécifiques pour le dépistage et le dosage des concentrations sériques de l'éthanol, du méthanol et de l'éthylène glycol telles que les méthodes enzymatiques ou la chromatographie en phase gazeuse.

RÉFÉRENCES

1. Kruse JA, Cadnapaphornchai P. The serum osmole gap. *J Crit Care* 1994;9:185-97.
2. Scientific Tables, Geigy, 7th Edition.
3. Pursell RA, Pudek M, Brubacher J, Abu-Laban RB. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. *Ann Emerg Med* 2001;38:653-9.
4. Sweeney TE, Beuchat CA. Limitations of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids. *Am J Physiol* 1993;264:R469-R80.
5. Glaser DS. Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. *Ann Emerg Med* 1996;27:343-6.

Bernard Vinet Ph.D., CSPQ, FACBC
Professeur titulaire de clinique, Université de Montréal
Responsable pharmacologie-toxicologie
Département de biochimie
CHUM Hôpital Notre-Dame
1560 Sherbrooke est
Montréal, Qc.
H2L 4M1

LA XANTHOCHROMIE : SOMMES-NOUS À UN « FEU JAUNE » ?

L'examen du liquide céphalo-rachidien en laboratoire comporte toujours une évaluation de la xanthochromie. Cette évaluation vise à déterminer s'il y a eu une hémorragie sous-arachnoïdienne. Dans la très grande majorité des laboratoires cliniques, l'évaluation repose sur une inspection visuelle de l'échantillon. Dès qu'une coloration jaune est décelée, aussi faible soit-elle, on note la présence de xanthochromie. En absence de coloration jaune, on rapporte une absence de xanthochromie.

Le message clinique important que véhicule ce résultat et qui peut paraître anodin à la personne qui le transmet est le suivant : il y a eu ou il n'y a pas eu d'hémorragie sous-arachnoïdienne. Pour bien saisir l'importance cruciale de l'exactitude d'un résultat de xanthochromie, il faut se rappeler les faits suivants :

- Les patients victimes d'une hémorragie sous-arachnoïdienne non diagnostiquée présentent souvent une récurrence qui comporte un pronostic plus défavorable par rapport au pronostic des patients chez qui le diagnostic a été établi précocement.
- Lorsque le diagnostic est établi précocement, un examen angiographique permet de localiser le site de l'anévrisme, cause de l'hémorragie, et de le traiter adéquatement. Cet examen angiographique est toutefois consommateur de ressources et constitue une procédure invasive qui comporte des risques de morbidité et de mortalité, d'où l'importance d'un diagnostic reposant sur des données fiables.
- Au cours des premières heures consécutives à une hémorragie sous-arachnoïdienne, un scintigramme cérébral peut dépister 98% des cas. Toutefois, pendant la période comprise entre 48 heures et une semaine après l'hémorragie, la sensibilité de cet examen diminue à 50%. C'est là que l'évaluation de la xanthochromie du liquide céphalo-rachidien revêt toute son importance.

Suite à une hémorragie dans le liquide céphalo-rachidien, les hématies sont lysées et phagocytées. En fonction du temps, l'oxyhémoglobine ainsi libérée est dégradée en bilirubine et parfois en méthémoglobine. De ces trois pigments, seule la bilirubine origine d'une conversion *in vivo*, l'oxyhémoglobine et la méthémoglobine pouvant provenir aussi bien d'une conversion *in vivo* qu'*in vitro* (ex. une ponction traumatique).

Il existe deux approches pour évaluer la présence de bilirubine dans le liquide céphalo-rachidien : la recherche de coloration jaune par inspection visuelle de l'échantillon et l'évaluation spectrophotométrique de l'échantillon sur un intervalle de longueurs d'onde entre 350 et 600 nm. Certaines études ont préconisé l'approche spectrophotométrique après avoir démontré une supériorité de celle-ci au niveau de la sensibilité.

Sur la foi de ces études, nos collègues biochimistes cliniques du Royaume-Uni ont pris position en faveur de l'approche spectrophotométrique et ont, en quelque sorte, allumé le « feu rouge » face à l'évaluation de la xanthochromie par inspection visuelle de

l'échantillon. Dans le numéro de septembre 2003 de leur revue, ils ont même publié des lignes directrices nationales sur l'analyse de la bilirubine dans le liquide céphalo-rachidien (Ann Clin Biochem 2003;40:481-488). Ces lignes directrices sont fort instructives et complètes mais elles démontrent également toute la complexité de l'approche spectrophotométrique : exigences reliées à l'échantillon, recours à un spectrophotomètre muni d'un enregistreur, calculs et interprétation complexes des données de l'enregistrement, etc.

Pour ma part, je considère que la publication de ces lignes directrices constitue une « feu jaune » plutôt qu'un « feu rouge » face à l'évaluation de la xanthochromie par inspection visuelle. Un « feu jaune » qui nécessite une réflexion avant d'entreprendre tout changement de direction. En effet, l'application exclusive de ces lignes directrices pourrait limiter grandement l'accessibilité à l'évaluation de la xanthochromie, un grand nombre de laboratoires ne disposant pas des moyens techniques pour les mettre en œuvre. Dans un contexte où les demandes pour cet examen comportent un certain degré d'urgence et surviennent en tout temps, le prix à payer pour une augmentation de sensibilité serait-il justifié ? La réponse à cette question n'est pas facile à formuler.

Dans l'éventualité d'un désir de changement de direction, la route à parcourir s'annonce également difficile, notamment au niveau de la validation locale de la méthode spectrophotométrique. Peu de laboratoires reçoivent un nombre suffisant d'échantillons pour pouvoir réaliser une validation digne de ce nom.

La supériorité analytique de l'approche spectrophotométrique a déjà fait écho dans la communauté des urgentologues et des neurologues. La publication de lignes directrices par nos collègues du Royaume-Uni accentuera certainement cet écho qui ne tardera pas à se propager dans nos laboratoires. Il m'apparaît donc nécessaire d'amorcer une réflexion afin de déterminer la couleur du « feu » (vert, jaune ou rouge) qui se trouve sur notre parcours analytique de l'évaluation de la xanthochromie. La lecture de ces lignes directrices constitue un bon point de départ pour cette réflexion.

L'APO-A1 MILANO, UNE SOURCE D'ESPOIR POUR UNE APPROCHE NOVATRICE DU TRAITEMENT DE L'ATHÉROSCLÉROSE

Lors du dernier congrès de l'*American Heart Association* tenu à Orlando en Floride au début de novembre 2003, les travaux de l'équipe du Dr Nissen de la Clinique de Cleveland ont été le sujet de conversation le plus populaire. Ces travaux, dont les résultats ont été présentés au congrès, ont fait l'objet d'une publication dans le numéro du 5 novembre 2003 du *Journal of American Medical Association* (JAMA 2003;290:2292-300). La publication de cet article a été accompagnée de celle d'un éditorial (JAMA 2003;290:2322-4) et une semaine plus tard, le magazine TIME consacrait un reportage sur l'espoir soulevé par ces travaux dans son numéro du 17 novembre 2003 (page 106). Qu'en est-il au juste ?

L'histoire débute en 1974 dans le petit village de Limone Sul Garda dans le nord de l'Italie où un certain Valerio Dagnoli a intrigué certains médecins. En effet malgré un taux très bas de HDL-cholestérol, cet individu était âgé et ne manifestait aucun signe de maladie coronarienne. Une quarantaine de ses concitoyens se trouvaient également dans la même situation.

Des études ultérieures ont démontré que ces gens étaient porteurs de particules de HDL particulières dont l'apoA-1, par la suite dénommée apoA-1 Milano, comporte une substitution de l'arginine en position 173 par une cystéine. Cette substitution confère à l'apoA-1 Milano la propriété de former des dimères reliés entre eux par des ponts disulfure avec d'une part d'autres molécules d'apoA-1 Milano et d'autre part avec d'autres apolipoprotéines, l'apoA-II notamment. Cette dimérisation entraîne une augmentation marquée de la clairance des particules de HDL, expliquant leur bas taux circulant et s'accompagne également d'un pouvoir accru d'extraction du cholestérol des plaques athéromateuses expliquant le paradoxe d'un bas taux de HDL associé à une protection contre la maladie coronarienne.

Les travaux qu'a réalisés l'équipe de Nissen ont consisté à administrer, pendant 5 semaines à raison d'une fois par semaine, une infusion de particules de HDL de synthèse élaborées à partir d'apoA-1 Milano recombinante et de phospholipides naturels à des patients présentant un syndrome coronarien aigu. À l'aide d'une technique d'ultrasons intra-vasculaires, ils ont mesuré l'impact de ces infusions sur le volume de la plaque dans un segment obstrué d'une artère coronaire.

Les résultats obtenus peuvent sembler modestes, soit une diminution de 1,06% du volume de la plaque (augmentation de 0,14% pour le groupe témoin) et une réduction moyenne de l'épaisseur maximale de la plaque dans le segment obstrué de - 5,4% (- 1,2% pour le groupe témoin). Les études angiographiques n'ont cependant pas été en mesure de démontrer un changement significatif du diamètre de la lumière artérielle. Mais pour apprécier à leur juste valeur ces résultats modestes, les auteurs rappellent que typiquement, un traitement aux statines pendant une période de 3 ans s'accompagne d'une réduction de 0,4% de la sténose telle que mesurée par angiographie. La courte durée de l'étude réalisée avec les particules de HDL artificielles permet d'espérer des résultats plus significatifs sur une plus longue période.

Cette étude n'est qu'une recherche préliminaire et tant les auteurs que l'éditorialiste reconnaissent les nombreux facteurs limitatifs qui l'accompagnent. Son plus grand mérite réside probablement dans le fait qu'elle met de l'avant une approche novatrice du traitement de l'athérosclérose. Une approche qui cible l'efficacité des HDL plutôt que la réduction des LDL. Les deux approches pourraient éventuellement devenir complémentaires dans le traitement du syndrome coronarien aigu. En effet, le traitement optimal pourrait consister dans une réduction de la masse athéromateuse (HDL) dans un premier temps suivie de la prévention de la formation de nouvelles plaques (LDL). Un dossier à suivre !

VADEMECUM D'HÉMATOLOGIE POUR BIOCHIMISTES CLINIQUES

Dans son numéro d'octobre 2003, Le Médecin du Québec (volume 38, numéro 10) a publié dans sa section « Formation continue » une série d'articles reliés à la compréhension de la formule

sanguine (au sens large du terme). Bien que ces articles soient avant tout destinés aux omnipraticiens, ils constituent un excellent *Vademecum* d'hématologie pour les biochimistes cliniques qui, avec l'avènement des systèmes d'information des laboratoires, ont maintenant accès aux résultats des examens hématologiques des patients dont ils valident les résultats d'examens biochimiques. En effet, pour plusieurs examens biochimiques, il peut être intéressant, tant sur le plan scientifique que clinique, de corrélérer les résultats avec les examens hématologiques. Mentionnons les résultats du bilan martial, de la ferritine, de l'acide folique, de la vitamine B₁₂ ou encore de l'électrophorèse des protéines sériques surtout en présence d'une composante monoclonale. Ces articles sont disponibles sur Internet à l'adresse suivante : http://www.fmoq.org/medecin_du_quebec/medecin_du_quebec.htm pour ceux qui n'ont pas un accès privilégié à cette revue. Afin de vous mettre en appétit, je vous liste ces articles :

- Comment maximiser les données de la formule sanguine ?
- L'anémie ferriprive et l'anémie des maladies chroniques : comment les distinguer, les évaluer et les traiter ?
- La thalassémie mineure.
- Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B₁₂ : savez-vous toujours bien les distinguer ?
- L'anémie hémolytique.
- La myélodysplasie, une anémie causée par une moelle osseuse dysfonctionnelle.
- Éosinophilie, quand doit-on s'inquiéter ? Quand doit-on faire une évaluation ?

Je vous invite à consulter et à conserver, à des fins de référence future, ces articles fort intéressants.

ENNOBLISSEMENT DU TISSU ADIPEUX

Pour la très grande majorité des biochimistes cliniques, le tissu adipeux ne constitue qu'un site d'entreposage de triacylglycérols (triglycérides). Un tissu qui constitue le principal réservoir d'énergie de l'organisme et qui, sans les contraintes physiologiques électrolytiques accompagnant le jeûne prolongé, nous permettrait de survivre pendant un mois dans une telle situation. Un tissu également qui peut devenir encombrant et constituer une menace à la santé lorsqu'il est en excès selon de nombreuses données présentées au cours des dernières années (diabète de type II, maladie cardiovasculaire associée, etc.).

Les recherches récentes sur ce tissu ont toutefois contribué à l'ennoblir en lui permettant d'accéder au rang de « glande endocrine ». En effet, de simple réservoir « statique » d'énergie, ce tissu est maintenant considéré comme un tissu « dynamique ». De fait, compte tenu des hormones qu'il sécrète et de celles auxquelles il est sensible, le tissu adipeux est maintenant considéré comme une glande endocrine à part entière. Il s'est donc en quelque sorte ennobli. Le numéro d'août-septembre 2003 de la revue Médecine/Sciences en fait largement état. On peut consulter ces articles à l'adresse Internet suivante : <http://www.medecine-sciences.com>

Les articles les plus pertinents sont les suivants :

- Lacquemant, Corinne et al. Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. *Médecine/Sciences*, 2003;19:809-17.

- Girard, Jean. Rôle des acides gras libres dans la sécrétion et l'action de l'insuline : mécanismes de la lipotoxicité. *Médecine/Sciences*, 2003;19:827-33.

Résumons les principaux éléments de cet ennoblement.

L'**adinopectine** est une cytokine sécrétée exclusivement par le tissu adipeux. Chez l'humain, son taux sanguin est corrélé négativement avec l'indice de masse corporelle. Elle a été découverte en 1995 et la modulation de sa sécrétion est dépendante de l'insuline. Elle pourrait devenir un marqueur de la résistance à l'insuline. Chez l'humain, elle semble jouer un rôle anti-inflammatoire vasculaire en inhibant la transformation des macrophages en cellules spumeuses. Cette cytokine semble donc avoir des effets « anti-insulinorésistance » et « anti-athérosclérose ». Il est intéressant de noter que, chez les individus obèses, une perte de poids qui s'accompagne d'une insulinosensibilité se traduit par une augmentation des taux plasmatiques d'adinopectine. Dans l'état actuel des connaissances, l'hypoadinopectinémie est un facteur de risque de diabète de type 2 et un déficit en adinopectine s'accompagne d'une insulinorésistance et d'une grande sensibilité à l'athérosclérose. Sur le plan métabolique, l'adinopectine modulerait l'homéostasie énergétique en augmentant l'oxydation des acides gras libres diminuant ainsi le contenu musculaire et hépatique en triglycérides. De plus, elle permettrait une augmentation de la capture musculaire du glucose et entraînerait une diminution de la gluconéogenèse hépatique. Il a récemment été démontré que ces effets métaboliques s'exercent suite à une activation de la protéine kinase AMP-dépendante. Coïncidence remarquable, les traitements du diabète (exercice physique, metformine et glitazones) stimulent également l'oxydation des acides gras libres en activant la protéine kinase AMP-dépendante.

La **leptine** est une autre cytokine produite principalement par le tissu adipeux. Son rôle est de contrôler la masse du tissu adipeux et sa sécrétion est proportionnelle à cette masse. Sa liaison à un récepteur hypothalamique a pour effet de réduire la consommation alimentaire.

Deux autres cytokines, déjà connues pour leurs rôles variés sur d'autres tissus, à savoir le facteur de nécrose tumorale (**TN α**) et l'interleukine 6 (**IL-6**) sont maintenant associées au tissu adipeux qui est reconnu pour en produire. Ainsi, il a été démontré que chez les sujets obèses, les concentrations plasmatiques en TN α sont élevées. Il a également été démontré que près de 30% de l'IL-6 sécrétée, l'est par le tissu adipeux et que sa concentration plasmatique est proportionnelle au degré d'obésité.

Finalement, la **résistine** est une autre hormone sécrétée par le tissu adipeux et documentée chez la souris obèse qui présente des taux sanguins augmentés. Le rôle de cette hormone adipocytaire en tant qu'inductrice d'insulinorésistance reste toutefois à être confirmé chez l'humain. Toutes ces cytokines sécrétées par le tissu adipeux sont maintenant appelées « adipokines » et jouent probablement un rôle central au niveau du syndrome métabolique (résistance à l'insuline).

Ce domaine de la recherche est très actif et mérite d'être surveillé de près car les résultats à venir expliqueront probablement bientôt le rôle exact de toutes ces hormones adipocytaires dans la genèse de la résistance à l'insuline et des pathologies qui y sont associées. Peut-être qu'un jour, serons-nous appelés à mesurer ces hormones dans nos laboratoires ...

Pour l'instant, le numéro d'août-septembre 2003 de *Médecine/Sciences* met bien en évidence « l'endocrinologie du tissu adipeux » et vaut la peine d'être lu.

Gaston Lalumière, Ph.D., CSPQ, FCACB
 Chef du service de biochimie
 Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
 5400 boul. Gouin Ouest
 Montréal, QC, H4J 1C5
 glalumiere@ssss.gouv.qc.ca

PHOSPHATASE ALCALINE (ALP)

Groupe d'isoenzymes de la membrane cellulaire (activité maximale à pH 10) présentes dans presque tous les tissus mais dont l'activité est particulièrement élevée au niveau de la muqueuse intestinale, de l'épithélium des voies biliaires, des tubules rénaux, des ostéoblastes (os), du foie et du placenta. Les ions Mg^{2+} agissent comme activateurs. Le rôle physiologique de l'enzyme est mal connu mais serait associé au transport des lipides dans l'intestin et au processus de calcification des os. Les substrats naturels ne sont pas encore clairement identifiés mais l'un d'eux pourrait être l'éthanolamine phosphate dû à l'accumulation urinaire de cette substance chez les patients présentant une déficience congénitale de l'isoenzyme osseuse. Chaque tissu exprime une isoenzyme différente. L'électrophorèse du sérum révèle jusqu'à 16 isoenzymes différentes. Au niveau sérique, on retrouve surtout les formes hépatique et osseuse. Pour distinguer entre les deux formes en cas d'activité sérique élevée, on peut soit doser la GGT, qui est une enzyme spécifique au foie, ou effectuer une séparation des isoenzymes par électrophorèse, inactivation à la chaleur ou inhibition chimique sélective. À l'électrophorèse, il est possible de visualiser deux fractions de l'isoenzyme hépatique, une fraction majeure et une mineure appelée *fast liver* ou α_1 . La présence sérique de l'isoenzyme α_1 est considérée comme indicateur d'une maladie hépatique obstructive. L'activité de l'enzyme varie beaucoup avec l'âge chez les enfants étant proportionnelle au taux de croissance. Le niveau adulte est atteint vers 16 ans chez les filles et 20 ans chez les garçons. L'intérêt principal du dosage de l'ALP réside dans l'investigation des maladies hépatobiliaires (obstruction intra- et extra-hépatique) et des maladies osseuses (marqueur de la formation osseuse) surtout la maladie de Paget. L'isoenzyme placentaire est responsable de la forte augmentation de l'ALP observée durant la grossesse et le post-partum. (1-3)

DIMINUTION (1-7)

- Spécimen fortement hémolysé (méthode p-nitrophénylphosphate) : interférence analytique
- Couché versus debout (7%)
- Thérapie œstrogénique
- Hypolipémiants de type clofibrate
- Traitement au Calcitriol, Carvedilol, Norethisterone ou Pamidronate
- Azathioprine : effet physiologique
- Théophylline à concentrations thérapeutiques : effet inhibiteur
- Prélèvement dans tube EDTA ,oxalate ou citrate : effet inhibiteur
- Hypoparathyroïdie
- Malnutrition protéique sévère
- Anémie pernicieuse ou anémie sévère
- Absence ou diminution congénitale de l'isoenzyme osseuse (hypophosphatasémie)
- Hypothyroïdie
- Déficience en magnésium
- Chirurgie cardiaque (circulation extracorporelle)
- Syndrome de Burnett
- Malabsorption de vitamine D et de calcium (lactosurie, Whipple, Zollinger-Ellison)
- Chondrodystrophie
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère
- Insuffisance placentaire (perte fœtale imminente)

AUGMENTATION (1-7)

- Spécimen conservé à la t° de la pièce
- Spécimen conservé plusieurs jours à 4°C (\uparrow 2%/jour)
- Enfance et adolescence
- Obésité
- Hommes versus femmes non ménopausées
- Ménopause (25%)
- 2 heures après un repas riche en graisses (5-25%) (isoenzyme intestinale) chez les individus de groupe sanguin B ou O sécréteurs Lewis +
- Groupes sanguins O et B versus A (10%)
- Grossesse (250%) (2^e et 3^e trimestre) et post-partum (normalisation après 4 semaines)
- Antiépileptiques (dilantin)
- Hépatotoxicité médicamenteuse
- Intoxication sévère à l'acétaminophène
- Cyclosporine, méthotrexate
- Infusion d'albumine si préparée à partir de placenta
- Fracture en voie de guérison
- Hépatite chronique, virale ou toxique
- Métastases ostéolytiques
- Ostéomalacie
- Hyperparathyroïdie primaire ou secondaire
- Cirrhose biliaire primitive
- Cirrhose alcoolique active
- Hyperthyroïdie
- Fibrose kystique
- Insuffisance cardiaque congestive
- Acromégalie
- Pyélonéphrite aiguë
- Atteinte hépatique secondaire : zona, amyloïdose, mononucléose, cytomégalovirus, infarctus du myocarde ou du poumon, parasitose, Hodgkin, pancréatite, leucémie, lymphome
- Nombreux cancers
- Métastases ostéoblastiques
- Tumeur du foie primaire ou secondaire
- Rétention placentaire
- Sarcome ostéogénique
- Infarctus rénal et insuffisance rénale
- Hémochromatose ou déficience en α_1 -antitrypsine si atteinte hépatique
- Cholécystite aiguë
- Cholangite
- Abscess hépatique
- Colite ulcéreuse
- Arthrite rhumatoïde active
- Septicémie, infection systémique grave
- Synthèse ectopique par une tumeur d'une isoenzyme anormale ressemblant à l'isoenzyme placentaire, isoenzyme carcino-placentaire (Regan ou Nagao)
- Hyperphosphatasémie transitoire bénigne (surtout chez les jeunes enfants) (normalisation 2-4 mois) (8)
- Hyperphosphatasémie intestinale familiale bénigne (trait autosomique dominant) (9)
- **Maladie de Paget**
- **Ictère par obstruction (cholestase intra- et extra- hépatique)**

France Desjarlais, biochimiste clinique,

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

hCG (gonadotrophine chorionique humaine)

La hCG (human Chorionic Gonadotropin), gonadotrophine chorionique humaine, est une hormone glycoprotéique sécrétée normalement par les villosités placentaires. D'infimes quantités sont également sécrétées par l'hypophyse chez l'homme et chez la femme non enceinte. Le rôle de cette hormone serait de maintenir la production de progestérone par le corps jaune en début de grossesse jusqu'à ce que le placenta soit assez volumineux pour prendre le relais et permettre la poursuite de la grossesse. L'hormone stimulerait aussi le développement des gonades chez le fœtus et la synthèse des androgènes par les testicules fœtaux. Elle est constituée de deux sous-unités α et β . La sous-unité α est commune à plusieurs autres hormones (LH, FSH, TSH). La sous-unité β est unique à la hCG. La clairance de l'hormone se fait par le foie et le rein d'où la présence de l'hormone dans l'urine. Hormone de la grossesse, la hCG est surtout utilisée comme test de confirmation de cet état. La concentration sérique de hCG atteint 25 UI/L environ 8-10 jours après la conception puis double à tous les 2 jours (1-3 jours) durant les 6 premières semaines de la grossesse. Un niveau de 500 UI/L est atteint 28-32 jours après le début du dernier cycle menstruel. La concentration sérique atteint un maximum (20 000- 57 000 UI/L) après 8 à 10 semaines de grossesse puis diminue progressivement pour se stabiliser autour de 10 000. La concentration de hCG redevient non détectable environ 14 jours (3-30 jours) après l'accouchement. Sa concentration par rapport au nombre de semaines de grossesse ou sa vitesse d'augmentation (dosages sériés) peuvent indiquer une grossesse anormale (ectopique, multiple, tumeur trophoblastique, fœtus anormal...). Il arrive à l'occasion que certaines tumeurs, notamment les carcinomes testiculaires, sécrètent des sous-unités β -libres ou des fragments immunoréactifs de la molécule d'où l'intérêt du dosage de cette hormone chez les hommes en tant que marqueur de tumeur. La concentration de hCG, souvent des sous-unités β libres, corrèle alors avec le volume de la tumeur et le pronostic de la maladie. Le dosage de l'hCG est alors surtout utile dans le suivi du traitement et de la progression de la maladie. Ce dosage est souvent combiné dans ce contexte clinique à celui de l'AFP (alpha-fœtoprotéine). Il a également été rapporté une sécrétion de sous-unités β libres de la hCG par la glande parathyroïde en cas d'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire. Les méthodes immunologiques de dosage de l'hCG peuvent mesurer soit l'hormone intacte (holohormone) seulement (sous-unités α et β liées) ou l'hormone intacte plus les sous-unités β libres et des fragments de dégradation (β -core et *nicked* hCG). Pour la confirmation de la grossesse ou l'assurance de son absence dans un contexte pré-opératoire notamment, il est préférable d'utiliser une méthode de dosage ne mesurant que l'hormone intacte afin d'éviter les faux positifs causés par la sécrétion tumorale ou hormonale de sous-unités β libres. Par contre, une méthode de dosage mesurant l'hormone intacte, les sous-unités β libres et les fragments de dégradation doit être utilisée lorsque le test sert de marqueur de tumeur. Les résultats obtenus par différentes méthodes de dosage ne sont pas toujours comparables dû à la réactivité variable des différentes formes moléculaires et à une différence dans la standardisation des tests. En effet jusqu'à maintenant les étalons produits par la WHO (*World Health Organization*) contenaient des proportions variables de hCG intacte, de sous-unités β -libres et de fragments de dégradation. Ce problème sera éventuellement corrigé puisque le plus récent étalon préparé en 2003, le 1st RR 99/688 (Reference Reagent), ne contient plus que des chaînes peptidiques intactes et que sa concentration pourra ainsi être assignée en mol/L plutôt qu'en unités arbitraires (UI/L) (10). (1-3)

DIMINUTION (1-6)

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Concentration sérique ou urinaire < seuil de détection du test• Urine très diluée• Effet crochet (excès d'antigène) : une concentration de hCG très élevée sera interprétée paradoxalement par l'analyseur comme étant basse (interférence analytique)• Mère fumeuse versus non fumeuse• Avortement spontané (fausse couche)• Présence d'anticorps hétérophiles, d'anticorps anti-anticorps de souris (HAMA) ou d'anticorps anti-idiotypiques (faux négatif analytique dépendant de la méthode) | <ul style="list-style-type: none">• Accouchement• Mort <i>in utero</i>• Interruption de grossesse• Grossesse ectopique (test avec sensibilité de 25 UI/L : 1-2% hCG négatif dépendant des méthodes)• Concentration < normale dans le sérum maternel si fœtus trisomique 18 (syndrome d'Edward)• Excision chirurgicale d'une tumeur sécrétrice de β-hCG• Chimiothérapie efficace• Régression tumorale |
|---|---|

AUGMENTATION (1-6)

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Grossesse• Femmes non enceintes (5-25 UI/L) (0-2,5% dépendant des méthodes)• Transfusion récente de produits sanguins provenant d'une donneuse enceinte (faux positif physiologique)• Contamination d'un spécimen négatif par un autre fortement positif au niveau d'un analyseur ou par une manipulation de laboratoire non conforme (faux positif analytique)• Sécrétion ectopique par une glande surstimulée (hyperparathyroïde primaire et secondaire) (11)• Présence d'anticorps hétérophiles, d'anticorps anti-anticorps de souris (HAMA) ou d'anticorps anti-idiotypiques (faux positif analytique dépendant de la méthode)• Tumeurs trophoblastiques (100% des patientes) : môle hydatiforme, chorioépithéliome | <ul style="list-style-type: none">• Grossesse multiple $\uparrow\uparrow$• Concentration > normale dans le sérum maternel si fœtus trisomique 21 (syndrome de Down)• Carcinome testiculaire non séminome (50% des patients)• Séminome testiculaire (15%)• Tératocarcinome (42%)• Carcinome du sein (quelques cas)• Carcinome colorectal (quelques cas) (12)• Carcinome pulmonaire (quelques cas)• Mélanome (quelques cas)• Sarcome (quelques cas)• Cancer de l'ovaire (quelques cas)• Cancer hématopoïétique (quelques cas)• Maladie inflammatoire intestinale (quelques cas)• Récurrence tumorale, métastases d'une tumeur sécrétrice d'hCG |
|---|---|

France Desjarlais, biochimiste clinique

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

RÉFÉRENCES

1. Ravel R. Liver and biliary tract tests. In: Manning S, editor. *Clinical Laboratory Medicine, Clinical Application of Laboratory Data*, 6th ed. St-Louis: Mosby-Year Book Inc; 1995. p. 312-14.
2. Moss DW, Henderson AR. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994. p. 830-43.
3. Hurtuk BL, Krefetz RG. Enzymes. In: Bisop ML, Duben-Engelkirk JL, Fody EP, editors. *Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations*, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992. p.230-33.
4. Young DS. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. AACC Press; 1993, p. 3-16-3-18.
5. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. AACC Press; 1990, p. 3-19-3-25; 1991 Supplement, p. 3-7-3-8.
6. Friedman RB, Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests. AACC Press; 1989, p.3-15-3-20.
7. Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. *Interprétation des examens de laboratoire. Valeurs de référence et variations biologiques*. S. Karger AG, Basel, 1981.
8. Behulova D, Bzduch V, Holesova D, Vasilenkova A, Ponec J. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. *Clin Chem* 2000;46:1868-9.
9. Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatasemia of intestinal origin: report of two cases and brief review of the literature. *Clin Chem* 1991;37:1449-52.
10. Birken S, Berger P, Bidart J-M, Weber M, Bristow A, Norman R et al. Preparation and characterization of new WHO reference reagents for human chorionic gonadotropin and metabolites. *Clin Chem* 2003;49:14-54.
11. Carlinfante G, Lampugnani R, Azzoni C, Aprile MR, Brandi ML, Bordi C. Expression of the a- and b-subunits of human chorionic gonadotropin by subsets of parathyroid cells in states of hyperparathyroidism. *J Pathol* 1998;185:389-93.
12. Lundin M, Nordling S, Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Alfthan H, Stenman UH et al. A comparison of serum and tissue hCG beta as prognostic markers in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20(6D):4949-51.

I PENDANT CE TEMPS-LÀ, SUR L'AUTRE RIVE DE L'OUTAOUAIS . .

On aime bien, chez nous, faire des gorges chaudes des déboires de la fonction publique de notre province voisine, l'Ontario. Si vous osez douter de la gravité de la situation, on vous rappellera à coup sûr la contamination de l'aqueduc de Walkerton, ce désastre humain et écologique causé, vous dira-t-on, par les coupures budgétaires drastiques dans les laboratoires chargés du contrôle de la qualité de l'eau potable. Non, ce n'est pas ici qu'une pareille catastrophe aurait pu se produire ajoutera-t-on sur un ton sans réplique. Bon ! Reconnaissons que les laboratoires d'analyse de l'eau au Québec font bien leur travail. Ils sont d'ailleurs tous accrédités auprès des autorités et possèdent tous un système qualité blindé et d'ailleurs obligatoire.

Pourtant, en ce qui concerne les analyses de biologie médicale, la situation au Québec par rapport à celle de l'Ontario est ma foi assez gênante, pour ne pas dire honteuse, et il faut être bien insouciant pour ne pas s'en préoccuper un tant soit peu. Un responsable de la santé publique lançait dernièrement l'alerte : la qualité des analyses effectuées dans les laboratoires du réseau public est douteuse puisqu'un très petit nombre de laboratoires ont mis en place des outils convenables d'appréciation de la qualité. Les laboratoires québécois de biologie médicale n'ont donc pas de système qualité structuré qui leur permettrait de démontrer la validité de leurs examens, l'efficacité de leur opération et l'adéquation de leurs services. Cet outil permettrait également aux laboratoires de déceler leurs faiblesses d'organisation ou de fonctionnement et ainsi de devenir plus « performants » en termes de qualité de services produits. Le sondage dont j'ai présenté les résultats dans de ma chronique précédente illustre bien nos lacunes actuelles. L'alerte médiatique précédemment citée n'a été entendue qu'à la radio et n'a eu que peu d'écho. La nouvelle n'a pas fait la page couverture des grands quotidiens ni même mérité un discret entrefilet. Les professionnels de laboratoire interrogés se sont fait rassurants contestant les détails des faits rapportés pour mieux brouiller le fond du problème qui est l'absence d'un programme d'accréditation. Il est trop tôt pour savoir si le changement de gouvernement aura des effets bénéfiques ou non sur l'avancement du dossier qui nous intéresse mais nous nous permettons quelques espoirs.

Examinons donc ce qui se passe sur l'autre rive de l'Outaouais où semble-t-il les choses bougent autrement plus vite. Mais commençons par un peu d'histoire. L'Ontario jouit d'une longue tradition d'excellence dans le domaine de l'assurance-qualité des laboratoires médicaux. C'est grâce en partie à l'acharnement de pionniers tels que Donald Wood et Harold Richardson mais également, et c'est important de le souligner, grâce au soutien de toute la communauté médicale, scientifique et technique ainsi qu'à l'argent qu'on y a consacré. L'Ontario a donc réussi à développer un programme de contrôle externe de la qualité qui fait l'envie, non seulement des autres provinces, mais aussi de plusieurs pays dits industrialisés. Le Ministère de la santé ontarien (maintenant désigné par Ministère de la santé et des soins de longue durée ou MOHLTC) avait confié à l'*Ontario Medical Association* (OMA) la responsabilité du contrôle externe ou contrôle de compétence. L'OMA créa alors le LPTP (*Laboratory Proficiency Testing*

Program) qui connut un vif succès et une croissance soutenue par des fonds adéquats et par l'implication de la communauté des professionnels des laboratoires cliniques et ce même en période de restrictions budgétaires gouvernementales. En 2000, le Ministère confiait également à l'OMA le mandat d'organiser un programme d'accréditation des laboratoires. Le LPTP devint alors le QMP-LS (*Quality Management Program—Laboratory Services*) qui comporte maintenant deux divisions : celle déjà dédiée au contrôle externe (EQA) et une nouvelle division se consacrant à l'accréditation des laboratoires. En 2003, le programme OLA (*Ontario Laboratory Accreditation*) voyait le jour. Il a maintenant dépassé l'étape du rodage et peut être considéré comme pleinement opérationnel. Le mandat d'OLA est en fait plus vaste que son programme d'accréditation mais nous nous attarderons aujourd'hui qu'à ce seul aspect.

La permanence de l'OLA est constituée d'un directeur, de deux technologistes et d'une assistante administrative. Ce personnel sera augmenté au fur et à mesure que le nombre de laboratoires à visiter augmentera. OLA est véritablement un programme d'accréditation par les pairs. Il s'appuie sur un comité-conseil formé de douze experts en système qualité issus des laboratoires des hôpitaux, du secteur privé (très actif en Ontario) et d'agences gouvernementales. Mais le groupe le plus important par son rôle et sa taille est celui des évaluateurs constitué de gens « du terrain » : médecins de laboratoire, scientifiques et technologistes. Pour donner une idée de l'intérêt soulevé par l'OLA, plus de 300 candidatures ont été reçues pour combler ces postes. Ces évaluateurs sont ceux qui, accompagnés d'un représentant de la permanence d'OLA, visiteront et évalueront les laboratoires. Une équipe différente est formée pour chaque visite afin de rencontrer les besoins spécifiques de chacun des laboratoires et permettre une plus large participation des professionnels du milieu. Une excellente façon, selon moi, de familiariser les laboratoires avec les concepts d'assurance-qualité et de s'assurer d'une relève stable. Un programme de formation des évaluateurs est en place depuis la fin 2002 et comprend une auto-formation d'environ 18 heures et un entraînement intensif de 2 jours et demi.

L'accréditation est obligatoire pour tous les laboratoires du réseau hospitalier public de l'Ontario. Cependant un délai initial de trois ans a été accordé pour mettre en place dans chaque institution visée un système qualité complet, sur papier tout au moins, et qui sera en application d'ici 5 ans. OLA a établi sa propre norme de qualité basée essentiellement sur la norme ISO 15189: 2003 (le Dr Richardson qui dirige le QMP-LS est un membre majeur du comité ISO qui a développé cette norme). À cette norme furent greffées les exigences dictées par les lois régissant les laboratoires de biologie médicale ontariens ainsi qu'un certain nombre de principes de bonne pratique établis en particulier par la NCCLS américaine. L'accréditation repose essentiellement sur l'évaluation du système qualité mis en place, concrétisé par le manuel de qualité, pièce documentaire maîtresse de tout le système. Aucun format spécifique n'est imposé pour ce manuel mais son contenu doit couvrir l'ensemble des exigences de la norme OLA. Ce sera donc une accréditation OLA qui sera décernée et non pas une

certification ISO. Le Québec, toujours soucieux de protéger son individualité, surtout dans un champ de compétence provinciale, aurait intérêt, il me semble, à imiter cette formule, à condition que la norme adoptée soit totalement « ISO compatible ». De toute manière, il faudra bien que quelqu'un réalise une adaptation locale de la norme ISO puisque dans plusieurs cas cette norme reste vague en mentionnant « que le laboratoire doit se conformer aux exigences nationales, régionales ou locales », par exemple, en ce qui concerne la durée de conservation des comptes-rendus (rapports) d'analyse. Un autre exemple est que la norme 15189 exige que le laboratoire possède une politique concernant le délai d'obtention des résultats mais ne spécifie pas quel devrait être ce délai.

Le cycle complet de l'accréditation est normalement d'une durée de cinq ans. En milieu de cycle, le laboratoire reçoit déjà un formulaire d'auto-évaluation qui doit être transmis à la permanence de l'OLA. Quatre mois avant l'échéance du renouvellement de son accréditation, le laboratoire est avisé. L'OLA propose une date pour la visite d'évaluation (négociable) et annonce la composition du groupe d'évaluateurs. Détail intéressant : le laboratoire doit approuver la composition de ce groupe de façon à éviter tout conflit d'intérêts ou tout obstacle à une évaluation objective. Avant même que le groupe ne mette les pieds au laboratoire, le manuel qualité aura été reçu et examiné à la loupe (ou au microscope dans ce cas-ci ?). On ne saurait donc trop insister sur l'importance de ce document. Sur place, le groupe s'assure que :

- le manuel de qualité est complet
- les processus décrits dans le manuel sont effectivement en application
- le personnel possède une bonne connaissance des politiques, des processus, des procédures et du système qualité
- les autorités en place (du gestionnaire de secteur jusqu'au conseil d'administration de l'établissement) supportent les efforts du personnel dans sa démarche qualité et assurent un suivi efficace de tout le processus non seulement lors de l'implantation mais de façon permanente.

Le groupe d'évaluation soumet un rapport préliminaire oral sur place et doit obligatoirement produire un rapport écrit officiel au plus tard 30 jours après sa visite. La suite des événements dépend des conclusions de l'évaluation. Le laboratoire dispose de 90 jours pour résoudre à la satisfaction de OLA toutes les non-conformités majeures constatées lors de l'évaluation et pour soumettre un plan de redressement en ce qui concerne les non-conformités mineures. Nous verrons plus loin la définition de non-conformité majeure et mineure dans ce contexte. Lorsque toutes les non-conformités auront été corrigées, une accréditation sera accordée pour une période de 5 ans. Si après le délai de 90 jours, les problèmes majeurs n'ont pas tous été résolus mais sont en bonne voie de l'être, tout comme les problèmes mineurs, une accréditation de 2 ans sera consentie pouvant être étendue éventuellement à 5 ans sur présentation de preuves satisfaisantes de conformité. Il reste finalement le scénario « catastrophe totale » : aucune non-conformité n'a été résolue, les problèmes constatés sont suffisamment sérieux pour mettre en péril les patients visés par les résultats d'analyse ou aucun plan de redressement n'est soumis. Bref la situation est vraiment désespérée. OLA recommandera alors au Ministère de suspendre le permis d'opération de ce laboratoire. Rappelons qu'un tel

permis est obligatoire depuis longtemps en Ontario et ce même dans le réseau de santé public contrairement au Québec.

Il me reste à préciser, pour une bonne compréhension du système, ce qui, dans la classification d'OLA constitue une non-conformité majeure ou mineure. OLA n'a pas défini de « note de passage » ni même de système de notation. Les précisions suivantes sont fournies. Une non-conformité majeure serait :

- une situation où les procédures, bien qu'existantes, ne sont pas vraiment utilisées
- l'accumulation de non-conformités mineures dans un même secteur
- une situation où, même si les procédures en place sont appliquées, un problème important demeure non résolu. Autrement dit, les procédures ou protocoles existent mais sont inadéquats.

Une non-conformité mineure serait par exemple un laboratoire où les procédures, bien qu'adéquates, ne sont pas systématiquement appliquées.

OLA met à la disposition de ses « clients » et du grand public un site Internet extrêmement complet et détaillé dont je ne saurais trop vous recommander la visite étant donné que l'accréditation va vous concerner bientôt. Ces informations s'ajoutent aux symposiums généraux et locaux organisés par OLA et aux nombreux bulletins d'information que l'on retrouve d'ailleurs sur ce site (www.qmpls.org/ola/ola.html).

Ma prochaine chronique portera sur la maîtrise des documents relatifs à la qualité et sur des outils qui pourraient vous faciliter cette tâche. Et évidemment s'il y a du nouveau, je vous parlerai des développements politiques tant attendus concernant ce dossier primordial de l'accréditation des laboratoires de biologie médicale.

Maurice Dupras, Ph.D., CSPQ
Président,
Comité sur l'accréditation
Société québécoise de biologie clinique
maurice_dupras@ssss.gouv.qc.ca

| VINGT-CINQUIÈME CONGRÈS ANNUEL DE LA SQBC

Le 25^{ème} congrès annuel de la SQBC (déjà!) se tiendra du 13 au 16 octobre 2004, au Château Bromont dans la ville du même nom. Ce site, où s'est tenu notre congrès 2001, est particulièrement bien adapté à notre type de rencontre et c'est à cette période de l'année qu'il est sans doute le plus agréable d'y séjourner.

Nous conserverons essentiellement la formule qui a fait le succès de notre congrès au cours des années. Ce sera également le 25^{ème} anniversaire de la SQBC, événement que nous soulignerons de diverses façons tout au long du congrès.

Des forfaits comprenant tous les repas vous seront à nouveau proposés vous permettant d'apprécier pleinement la qualité de l'hébergement et de la restauration de cette auberge renommée.

Le programme scientifique préliminaire comprend trois symposiums :

Symposium 1

Aspect légaux de la biologie clinique (présidé par Dr Bernard Vinet).

- Responsabilité légale face à notre travail. Sommes-nous vraiment protégés par notre employeur ?
- Histoire de cas : poursuite légale pour un résultat contesté de PSA et son interprétation.
- Diverses considérations éthiques et légales reliées aux analyses de biologie médicale.

Symposium 2

En route vers l'accréditation des laboratoires de biologie clinique québécois (présidé par Dr Maurice Dupras).

- Introduction et mise à jour du sujet.
- Le système qualité, son contenu, son implantation.
- Le programme OLA (Ontario Laboratory Accreditation).
- La situation de l'accréditation au Québec (par un responsable du Ministère ou du LSPQ ou autre dépendant de l'évolution du dossier).

Symposium 3

Sujets d'actualité en endocrinologie.

- La parathormone : intacte, entière, whole, comment s'y reconnaître ?
- Les interférences dans les dosages immunologiques.
- Le pour et le contre de l'hormonothérapie de la ménopause.

La traditionnelle session de présentation par affiches des travaux des membres sera également au programme mais se tiendra cette fois-ci parmi les kiosques des exposants.

L'exposition commerciale et scientifique permettra à nos partenaires commerciaux de nous présenter leurs nouveautés durant des périodes qui seront exclusivement réservées à cette activité.

Du côté des activités sociales, plusieurs surprises! En cette année jubilaire, nous espérons présenter un spectacle vraiment hors de l'ordinaire pour accompagner un banquet de qualité supérieure. Et nous reprendrons, à la demande populaire, le tournoi de golf pré-congrès.

C'est donc un rendez-vous à Bromont le 13 octobre 2004 que nous vous lançons aujourd'hui. Nous vous tiendrons au courant des développements dans le prochain numéro des Annales.

Maurice Dupras
Président,
Comité organisateur du congrès SQBC 2004.
Laboratoire de biologie médicale
Hôpital Ste-Croix
570 Heriot
Drummondville, QC, J2B 1C1
(819) 478-6464 poste 3324,
maurice_dupras@ssss.gouv.qc.ca

SITES INTERNET INTÉRESSANTS EN BIOLOGIE CLINIQUE

Vous recherchez un renseignement clinique, un diagnostic, des lignes directrices (*guidelines*) ou autres. Voici quelques sites Internet qui vous aideront à trouver une réponse rapide à votre questionnement.

1) Medical Dictionary Online

<http://www.online-medical-dictionary.org/>

Dictionnaire médical gratuit (en anglais) permettant de rechercher une maladie, une condition médicale, un médicament, un instrument médical, une abréviation ou un terme médical particulier.

2) Metabolic Pathways of Biochemistry

<http://www.gwu.edu/~mpb/>

Une bonne référence en biochimie fondamentale sur les voies métaboliques. Conçu pour les professionnels et les étudiants en biochimie, ce site offre de belles illustrations graphiques du cycle de Krebs, de la glycolyse, de la β -oxydation des acides gras, de la biosynthèse du cholestérol, de la synthèse des acides aminés et bien d'autres.

3) Cancer Index

<http://www.cancerindex.org/>

Présentant plus d'un millier de pages d'informations sur presque tous les cancers, ce site permet de rechercher une maladie soit par ordre alphabétique ou via un moteur de recherche. En cliquant sur un type de cancer, la définition de la pathologie s'affiche ainsi que des dizaines de liens divisés en deux catégories, une catégorie s'adressant aux scientifiques et aux cliniciens et une autre aux patients. De plus ce site contient une librairie de documents vidéo, audio et manuscrits préparés par des scientifiques et oncologues de réputation mondiale. Très intéressant également est l'accès au site « Cancer-Genetics » où l'on retrouve les détails moléculaires de chaque type de cancer, la carte des gènes impliqués et leur localisation sur les différents chromosomes.

4) Cardiology

<http://www.rjmatthewsmd.com/>

Sur ce site spécialisé en cardiologie, la page d'accueil est divisée en deux sections dont l'une donne accès à une liste complète de définitions des termes utilisés en cardiologie et l'autre présente une liste de 160 figures et enregistrements vidéo très intéressants sur des sujets et des thèmes dont on entend souvent parler et qu'on aimerait mieux connaître.

5) Gene Tests

<http://www.geneclinics.org/>

Subventionné en partie par le NIH (*National Institute of Health*), ce site fournit de l'information sur 996 maladies génétiques ainsi qu'une liste de 583 laboratoires américains offrant des tests de dépistage génétique. Ce site a accueilli plus de 3 millions de visiteurs en 2002 et plus de 20 000 par semaine en 2003.

6) ECLM-European Urinalysis Group

<http://www.dk.ee/elmu/eug7tk.doc>

Ce site vous permet de consulter ou de télécharger les lignes directrices européennes concernant les analyses d'urine, entre autres analyse chimique ou sur bandelettes,

microscopie et culture. Très bonne référence sur un secteur du laboratoire souvent négligé.

Publication originale:

European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2000;231:1-86.

7) The Medical Algorithms Project

<http://www.medal.org/>

Plus de 4600 algorithmes médicaux organisés en 45 chapitres. Ces algorithmes couvrent toutes les disciplines médicales dont biochimie, hématologie, cardiologie, fonction respiratoire, pharmacologie... Vous trouverez aussi des formules mathématiques pour des calculs utiles en médecine comme ceux de la clairance de la créatinine, de l'écart anionique, de l'indice de masse corporelle... Tous ces algorithmes et formules peuvent être téléchargés et/ou imprimés.

8) Medline Plus

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

Ce site gouvernemental américain constitue une source exceptionnelle d'informations en santé accessible tant pour le grand public que pour les scientifiques et cliniciens. On y retrouve plus de 600 définitions de maladies et/ou conditions cliniques, des informations sur les médicaments les plus prescrits, une encyclopédie médicale, un dictionnaire médical, des présentations audio et des diapositives sur les maladies les plus répandues et connues du grand public comme le diabète, l'hypertension, les maladies cardio-vasculaires... Un site à visiter sans faute.

9) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

<http://www.niddk.nih.gov/health/endo/endo.htm>

Ce site, également subventionné par le gouvernement américain, offre la possibilité de connaître la définition, l'étiologie, les symptômes et le traitement de plusieurs maladies surtout endocriniennes. Des figures accompagnent certaines définitions. Site très intéressant pour le personnel en santé et le grand public.

10) National Center for Health Statistics

<http://www.cdc.gov/nchs/fastats/>

Ce centre de statistiques américain, qui fait partie du CDC (*Center of Disease Control*), présente des statistiques récentes sur certaines maladies, actions médicales ou conditions cliniques. En plus des statistiques, on retrouve des explications sur les maladies ou conditions cliniques de même que des liens très intéressants permettant d'approfondir un sujet.

George Hilal, PhD, CSPQ

Biochimiste clinique

Département de biochimie

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

5415 boul. de L'Assomption

Montréal, QC, H1T 2M4

ghilal.hmr@ssss.gouv.qc.ca

Laval, le 5 novembre 2003

Docteur Raymond Lepage
 Chef du département de biochimie
 Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke
 Pavillon Fleurimont
 3001, 12^e Avenue Nord
 Sherbrooke (Québec) H1H 5M4

**Objet : Votre article intitulé « Mesure de la
 testostérone circulante chez l'homme »**
 Ann Biol Clin Qué 2003;40(2): 3-13.

Cher docteur Lepage,

J'ai pris connaissance de votre article ci-haut mentionné et je vous félicite pour le bon résumé qu'il nous apporte.

Je comprends à la lecture de cet article, que vous abordez le dosage de la testostérone du point de vue biochimique et que vous n'avez pas voulu sciemment abordé l'exploitation clinique de ses variations hormonales. J'apprécie également que vous ayez bien mentionné que le dosage de la testostérone libre est significatif chez la femme mais de peu d'utilité chez l'homme, ce que la plupart des médecins ont tendance à oublier.

Je dois cependant apporter deux points que vous soulevez et pour lesquels certaines précisions s'imposent.

Dans le premier cas, à la page 12, vous suggérez que l'investigation en bloc d'une condition clinique par une demande de multiples examens serait plus ou moins une conséquence de la « pression de l'industrie pharmaceutique ». Je pense personnellement que c'est bien mal connaître la démarche clinique. Je suis entièrement d'accord avec vous qu'une évaluation par étape serait souhaitable et probablement moins dispendieuse en théorie. Par contre, un délai de six mois ou plus pour un rendez-vous avec le médecin, additionné à un délai de deux à trois mois souvent pour un rendez-vous pour une prise de sang, additionné d'un délai de quatre à six semaines pour recevoir les résultats, signifient un total souvent de près d'un an pour avoir une première réponse ; qu'advierait-il s'il fallait refaire ainsi plusieurs étapes pour en arriver à un diagnostic ? L'évaluation en bloc fait partie d'une démarche d'efficacité compte tenu de la bureaucratie de notre système de santé, bureaucratie où la convenance du système est devenue l'inconvénient du patient et de l'efficacité clinique.

Enfin, je m'oppose avec une grande vigueur à votre affirmation m'impliquant directement où vous écrivez « celles d'un autre ténor des cliniques d'andropause qui prétendait dernièrement que la méthode qu'utilise la compagnie Adaltis... ». Je suis tout d'abord étonné de votre connaissance de mes antécédents de participation chorale. L'article auquel vous vous réferez est une entrevue que j'ai faite en 2002, et les affirmations que vous citez et que je mentionne sont entièrement vraies et vérifiables. Peut-être aurais-je dû

préciser que le dosage de la testostérone biodisponible tel que fait par le laboratoire Adaltis est une méthode approuvée par le CAP que vous connaissez bien, lequel organisme comme vous le savez peut donner une accréditation pour des épreuves de laboratoire et cette accréditation est reconnue par les autorités fédérales américaines comme rencontrant les conditions de CLIA en vertu du CLIA Related Federal Register ? Donc, ma première affirmation concernant qu'elle est accréditée par le FDA peut manquer de précision et aurait dû se lire reconnue par les autorités fédérales américaines. En ce qui concerne le deuxième aspect que cette méthode Adaltis est une méthode de référence recommandée par la Société Canadienne d'Andropause, elle fait partie d'une présentation du docteur Roland Tremblay lors du congrès annuel de la Société Canadienne d'Andropause tenu en janvier 2002 à Toronto. Le docteur Roland Tremblay que vous citez abondamment dans votre article avait à ce moment demandé à plusieurs laboratoires sur une base volontaire d'acheminer des spécimens qui étaient mesurés en vertu d'une méthode de référence. La méthode qu'utilise le laboratoire Adaltis avait rencontré la corrélation la plus fidèle et était la seule qui avait obtenu cette haute quote de corrélation.

Je m'étonne donc de vos écrits à l'emporte-pièce qui témoignent d'une attitude à mon avis cavalière, ne reflétant pas la qualité du milieu universitaire dont vous vous prévaliez, milieu universitaire que j'ai bien connu et que j'ai hautement apprécié dans le temps et pour lequel j'ai conservé la plus haute estime. Votre déclaration m'apparaît un noème superfétatoire et erroné transférant l'irritation et la frustration. Y aurait-il une considération quelconque qui m'échappe ? Le contenu de mes conférences est toujours vérifiable et empreint d'une grande prudence scientifique, connaissant les aléas biochimiques et cliniques sous-jacents dans le domaine de l'andropause et suivant les conseils du Collège des Médecins que nous avons rencontré lors de l'émergence du dossier de l'andropause.

Je soutiens (comme nous le demandons depuis quelques années) un consensus concernant les dosages hormonaux, consensus qui tiendra compte de la raison scientifique et non des impératifs commerciaux (sur ce point je suis d'accord avec vous, mais il faudra que cette raison scientifique soit universelle à l'encontre de cette conversation que j'ai eue il y a un an ou deux avec un biochimiste consultant d'un grand laboratoire qui m'avouait avoir mis sur pied une méthode de dosage de testostérone biodisponible qui donnait les mêmes valeurs de référence que la méthode Adaltis avec une corrélation de 1.....)

Veillez recevoir cher docteur Lepage l'expression de mes meilleurs sentiments,

Jean Mailhot, M.D.
Endocrinologue
Centre d'Andropause de Laval

c.c. docteur Michel Houde, biochimiste
Adaltis

RÉPONSE

Cher Docteur Mailhot,

Selon le Larousse, un ténor est « celui qui tient un rôle de vedette dans l'activité qu'il exerce ». Leader d'opinion aurait constitué un équivalent acceptable. Mais, maintenant que je sais que nous partageons des antécédents musicaux, force est de constater que nous ne lisons pas la même partition. Je vais essayer ici de clarifier le rôle de haute-contre que vous m'attribuez malgré la connotation péjorative de ce registre avec les taux de testostérone.

Dans cet article de revue rédigé sur invitation et destiné avant tout à mes collègues biochimistes, je présente une revue de la littérature sur le dosage de la testostérone et de ses différentes fractions ainsi que des difficultés associées à la mesure de chacune de ces fractions. Nulle part me permettez une allusion négative à un laboratoire en particulier. Je prends par ailleurs note des félicitations dont vous me faites part et vous précisez simplement que l'analyse séquentielle de la SHBG (p.12) peut se faire sans délai sur le même spécimen selon le type d'approche maintenant bien accepté pour la fonction thyroïdienne.

Ma principale « fausse note », celle qui me vaudra vos foudres, sera donc cette remarque finale où je qualifie « cavalièrement » et à « l'emporte-pièce », un passage d'une entrevue destinée à des cliniciens dans laquelle vous rapportez, et cette fois-ci je cite *in extenso* : « La méthode qui calcule la testostérone libre par déplacement, qui est celle qu'utilisent tous les hôpitaux, n'a aucune valeur. La méthode qu'utilise la compagnie Adaltis du Dr Gilles Brisson, de la Cité de la santé à Laval (anciennement BioChem Immunosystèmes), constitue actuellement la méthode de référence reconnue et recommandée par la Société canadienne d'andropause et elle est accréditée par la Food and Drug Administration (FDA). Il est donc très important de bien vous assurer de la validité de la méthode de dosage de la testostérone biodisponible utilisée ».

Les éclaircissements que vous apportez concernant le FDA et le CLIA démontrent que, sans mettre en cause votre prudence scientifique, vous êtes probablement peu familier avec le jargon des laboratoires. Le CAP n'accrédite pas de techniques en particulier mais les laboratoires qui les effectuent. En fait, le CAP, du moins dans son volet Y Ligands (Special) ne procède pas à l'évaluation formelle (comparaison avec les pairs) des dosages de testostérone biodisponible, pas plus d'ailleurs que ceux de la testostérone libre ou de la SHBG. Par contre le FDA, et ce indépendamment du CLIA, a la tâche d'approuver, entre autres, les produits et systèmes destinés à approvisionner les laboratoires. La procédure à suivre pour obtenir cette approbation (510k) est lourde et dispendieuse et semble particulièrement destinée à un usage par des manufacturiers.

Il en est de même pour la notion de « méthode de référence ». Dans notre jargon, une telle méthode ne peut être définie que par rapport à une méthode définitive (souvent de type spectrométrie de masse avec dilution isotopique) et la disponibilité de calibrateurs primaires qui en découlent. Quoiqu'on puisse imaginer une telle hiérarchie de méthodes pour le dosage de la testostérone totale, ça me semble théoriquement impossible pour celui de chacune de ses fractions. Si la Société canadienne d'andropause a effectivement désigné une ou plusieurs techniques comme « méthode(s) de référence », elle a également fait preuve d'une méconnaissance du jargon des laboratoires. Ce qui ne modifie en rien les qualités intrinsèques de la technique que vous préconisez, ni le droit de La Société canadienne d'andropause de la recommander selon des critères qui lui sont propres.

Finalement, si la technique « sans valeur » utilisée par « tous les hôpitaux » est le dosage de la testostérone libre de type analogue, je suis d'accord avec vous. Il aurait été cependant plus juste de mentionner qu'en 2002 cette méthode coexistait déjà avec la méthode de calcul de la fraction libre telle que préconisée par Vermeulen. En fait, il restait à cette époque tout au plus 3 ou 4 laboratoires hospitaliers à encore utiliser la technique par analogue.

Mais la musique adoucit les mœurs. Compte tenu de votre appui à l'établissement de l'harmonie concernant les dosages hormonaux, je suis heureux de vous apprendre qu'il y a actuellement création d'un groupe de travail composé de représentants des Associations des médecins endocrinologues du Québec, des médecins biochimistes et des biochimistes cliniques afin de tenter de réconcilier nos différentes approches, et, pourquoi pas, notre vocabulaire.

Sans rancune,

Raymond Lepage, Ph.D.

La Société québécoise de biologie clinique (SQBC) se compose de membres réguliers, associés, étudiants ou honoraires.

Membre régulier : Toute personne détenant un diplôme universitaire en sciences ou en médecine.

Membre associé : Toute personne qui œuvre dans le domaine de la biologie clinique sans être qualifiée au titre de membre régulier.

Membre étudiant : Toute personne inscrite dans un programme d'étude universitaire.

Membre honoraire : Toute personne désignée par résolution du conseil dont la valeur et le mérite rehaussent le prestige de la Société.

DEMANDE D'INSCRIPTION À LA SOCIÉTÉ QUÉBÉCOISE DE BIOLOGIE CLINIQUE

> COMPLÉTER LE FORMLAIRE (Faire une photocopie de cette page)

Je désire adhérer à la Société québécoise de biologie clinique

Nom : _____ Prénom : _____

Diplôme le plus élevé : _____ Profession : _____

Date : _____

Adresse personnelle

civique : _____ Rue : _____ App. : _____

Ville : _____ Province : _____ Code postal : _____

Téléphone : (____) _____ - _____

Adresse professionnelle

Ville : _____ Province : _____ Code postal : _____

Téléphone : (____) _____ - _____

Fax : (____) _____ - _____

Courriel : _____

- > JOINDRE UNE PHOTOCOPIE DE VOTRE DIPLÔME
- > JOINDRE UN CHÈQUE DE **30\$** (membre régulier ou associé) OU DE **15\$** (membre étudiant)
- > SIGNER LE FORMULAIRE ET POSTER À L'ADRESSE CI-DESSOUS

Votre demande sera soumise au conseil de la SQBC. Si votre candidature est retenue, vous recevrez un reçu pour votre chèque, en deux copies. Dans le cas contraire, votre chèque vous sera retourné.

Dr. Geoges Chong
Secrétaire SQBC
Clinical Chemistry Department
Jewish General Hospital
3755 Ch Côte Ste-Catherine
Montréal, QC, Canada
H3T 1E2
514-340-8222, 4359
secretariat@sqbc.qc.ca