

# 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  
911, Montée des Pionniers  
Terrebonne, QC, J6V 2H2  
Tél.: (450) 654-7525 poste 32119  
Télé.: (450) 585-8297  
Courriel: yves.legault@ssss.gouv.qc.ca

## PUBLICITÉ

### Yves Legault

Service de biochimie  
Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur  
911, Montée des Pionniers  
Terrebonne, QC, J6V 2H2  
Tél.: (450) 654-7525 poste 32119  
Télé.: (450) 585-8297  
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 2003-2004

Marie-Josée Champagne, France Desjarlais (président),  
Claire Dupuis, Yves Legault, Robert Robitaille et 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.

## 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.**

## Résumés de lecture

- Signification clinique de l'augmentation de la troponine T cardiaque (cTnT) chez des patients insuffisants rénaux sous dialyse.** ..... 3  
France Desjarlais et Martine Leblanc

- La RT-PCR comme approche diagnostique des néoplasies : dosage de l'ARN messager de la thyroglobuline dans le suivi du cancer différencié de la thyroïde.** ..... 9  
Julie Amyot, Fouad Berrada, Claudette deMontigny et M'Bark Sadouk

## Note scientifique

- Utilisation de la cystatine C dans l'évaluation du taux de filtration glomérulaire chez les enfants.** ..... 14  
Nathalie Lepage

## Histoire de cas

- Évaluation du métabolisme des purines et pyrimidines: une histoire de cas.** ..... 17  
Robert Giguère et Denis Cyr.....

## Chroniques

- Pharmaco-toxico : Le mitotane.** ..... 22  
Bernard Vinet

- Actualités médicales et scientifiques.** ..... 23  
Gaston Lalumière

- Accréditation des laboratoires cliniques : Réflexions et précisions.** ..... 26  
Maurice Dupras

- Fiches cliniques.** ..... 28  
France Desjarlais

- Vingt-cinquième congrès annuel de la SQBC.** ..... 31  
Maurice Dupras

- Sites Internet intéressants en biologie clinique.** ..... 32  
Yves Legault

- Hommage à Guy Letellier.** ..... 33

- Prix excellence de la SQBC.** ..... 34

## Annonces

- LGP Consulting, Inc. .... C2

- Instrumentation Laboratory ..... A

## SIGNIFICATION CLINIQUE DE L'AUGMENTATION DE LA TROPONINE T CARDIAQUE (cTnT) CHEZ DES PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX SOUS DIALYSE.

France Desjarlais<sup>1</sup> et Martine Leblanc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Biochimiste clinique  
Département de biochimie  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
5415 boul. de L'Assomption  
Montréal, Qc, H1T 2M4  
fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

<sup>2</sup>Néphrologue  
Service de néphrologie  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Le complexe troponine, que l'on retrouve au niveau des filaments fins de l'appareil contractile des fibres musculaires, est constitué de trois protéines : la troponine T (TnT) qui se lie à la tropomyosine, la troponine I (TnI) qui inhibe l'actomyosine- adénosine triphosphatase et la troponine C (TnC) qui lie le calcium. Le complexe troponine joue un rôle fondamental dans la transcription du signal calcique intracellulaire en interaction actine-myosine à l'origine de la contraction musculaire.

Les TnT et TnI des muscles squelettiques et cardiaque sont deux protéines différentes alors que la TnC est la même dans les deux types de muscles. C'est cette spécificité cardiaque des TnT et TnI ainsi que l'observation de leur augmentation dans le sérum suite à un infarctus du myocarde qui a conduit, au début des années 1990, au développement de méthodes de dosage pour la détermination de leur concentration sérique ou plasmatique.

La compagnie Roche Diagnostics détenant un brevet pour le dosage de la troponine T cardiaque (cTnT), les autres compagnies diagnostiques ont été dans l'obligation de développer des méthodes de dosage de la troponine I cardiaque (cTnI). Ces dosages représentant un lucratif marché annuel de plusieurs milliards de dollars, la littérature scientifique a été littéralement inondée d'articles décrivant soit les forces soit les faiblesses de l'un ou l'autre test. Une recherche sur PubMed avec le mot troponine comme paramètre de recherche a conduit, en mars 2004, à 6 763 articles.

La principale faiblesse du dosage de la cTnT se révéla provenir de la réaction croisée d'un des anticorps monoclonaux utilisés dans le test avec la troponine T du muscle squelettique (sTnT) conduisant à des résultats faussement élevés de cTnT en cas d'atteintes musculaires sévères (rhabdomyolyse, dystrophie musculaire, marathoniens) (1,2). On rapportait également une augmentation de la cTnT chez près de 80 % des patients avec insuffisance rénale (IR) alors que la cTnI était rarement augmentée. On postulait qu'il pouvait s'agir chez ces patients de faux positifs causés par la myopathie urémique (3-5).

La compagnie Roche a rapidement réagi pour corriger sa méthode de dosage. En 1997, un test dit de seconde génération remplaçait le test de première génération en substituant à l'anticorps monoclonal 1B10 un nouvel anticorps monoclonal plus spécifique et à haute affinité, le M11.7 (6). Le test sera dit de troisième génération un peu plus tard lorsqu'il sera standardisé à l'aide d'un étalon de troponine cardiaque humaine recombinante. Malgré la meilleure spécificité du nouveau test pour l'isoforme cardiaque de la troponine T, 12,5 % (5/40) des patients en IR sous dialyse et

16 % (4/25) des patients avec dystrophie musculaire présentaient toujours une concentration sérique de cTnT supérieure à 0,2 µg/L, soit plus de deux fois la valeur seuil de 0,1 µg/L associée à l'infarctus du myocarde (6).

Les partisans du dosage de la cTnI émirent alors l'hypothèse, basée sur une étude effectuée chez le rat (7), que cette augmentation de la cTnT proviendrait de la ré-expression dans les myocytes en régénération du gène codant pour l'isoforme cardiaque de la TnT qui est actif dans ces cellules lors de l'embryogénèse, contrairement à l'isoforme cardiaque de la TnI (8). Donc malgré que la nouvelle méthode de dosage de la cTnT soit plus spécifique à l'isoforme cardiaque, c'est cet isoforme qui ne serait plus aussi cardiospécifique.

Confirmant cette hypothèse, une première étude démontrait, chez des patients en IR, l'expression du gène de la cTnT dans 4 biopsies sur 5 de muscles squelettiques (3 biopsies du muscle brachial antérieur et deux du muscle grand oblique de l'abdomen) par analyse de transfert de type western (western blot) (9). Cependant l'anticorps monoclonal utilisé pour révéler la présence de cTnT était différent des anticorps monoclonaux utilisés par Roche dans son test de deuxième génération (M7 : anticorps de capture; M11.7 : anticorps de révélation) et était reconnu pour avoir une faible réactivité croisée avec l'isoforme squelettique de la TnT.

Haller et al. (10) publiaient quelques mois plus tard une étude de biopsies de muscles du tronc chez 5 patients en IR ayant une concentration augmentée de cTnT et chez un contrôle sain (donneur de rein). La synthèse de cTnT, par les cellules musculaires squelettiques, n'a pu être mise en évidence ni au niveau de l'ARN messager (PCR par transcription inverse) ni au niveau de la protéine (immunodétection, immunofluorescence). Les auteurs mentionnaient toutefois que la myopathie urémique étant susceptible d'affecter davantage les muscles des membres que ceux du tronc, il demeurerait possible qu'ils aient manqué une expression extra-cardiaque de la cTnT.

Une autre étude effectuée en 1998 sur 45 biopsies de muscles squelettiques de patients en IR chronique démontrait que, bien que les deux anticorps monoclonaux utilisés par Roche pour le dosage de la cTnT puissent chacun se lier à des isoformes cTnT dans les muscles squelettiques, cette liaison n'entraînait pas de faux positifs dans le test sanguin de deuxième génération de Roche (11).

Ces résultats furent par la suite confirmés par Fredericks et al. (12) qui comparèrent la composition en cTnT de biopsies de muscles obliques extérieurs prélevés chez 19 patients IR en cours de

transplantation rénale et chez 5 donneurs de reins vivants. D'infimes quantités de cTnT (< 5 µg/g de protéines) étaient mesurées dans 2 des 5 extraits cytosoliques des biopsies des sujets contrôles et dans 9 des 19 extraits provenant des patients en IR sans relation cependant avec l'augmentation sérique de la cTnT. Celle-ci n'était décelable qualitativement dans aucun des échantillons musculaires ni par immunodétection ni par immunohistochimie en utilisant les mêmes anticorps monoclonaux que ceux du test de Roche de deuxième génération (M7, M11.7). Les auteurs concluaient que l'urémie n'affecte pas le contenu en cTnT du muscle oblique extérieur et que la cTnT mesurée dans le sérum des patients en IR ne proviendrait pas des muscles squelettiques.

Il restait toutefois la possibilité que la cTnT ou une autre protéine immunoréactive proviennent, chez les patients en IR, des tissus rénaux lésés. Davis et al. (13) vérifièrent cette hypothèse par l'étude de 10 biopsies rénales de patients en IR sans atteinte cardiaque. Par analyse de transfert de type western et en utilisant les deux anticorps monoclonaux du test de Roche, ils démontrèrent que les tissus rénaux ne synthétisaient pas de cTnT ou toute autre protéine immunoréactive.

La différence observée dans la fréquence d'augmentation de la cTnT (20 % à 60 %) et de la cTnI (2 % à 10 %) chez les patients dialysés se révélait intrigante puisque, selon deux méta-analyses (14,15), la performance des deux tests pour prédire les événements cliniques défavorables est similaire chez les autres patients.

Pour tenter d'expliquer cette différence, Wayand et al. (16) mesurèrent les deux troponines en pré- et post-dialyse chez 59 patients hémodialysés et rapportèrent une augmentation significative de la cTnT en post-dialyse alors que la cTnI diminuait et ce peu importe le type de membrane utilisée. Ils postulèrent que la cTnI, plus hydrophobe, se liait davantage à la membrane de dialyse ou que la dialyse entraînait une modification des épitopes de la cTnI reconnus par les anticorps du test conduisant ainsi à de faux résultats négatifs. Cependant d'autres études démontrèrent que la dialyse ne produisait pas un effet reproductible sur la concentration sérique des troponines (17-19).

D'autres explications furent proposées pour expliquer la prévalence différente d'augmentation des deux cTn chez les patients dialysés : la proportion différente de cTnT (6 % à 8 %) et de cTnI (2,5 %) libre dans le cytoplasme qui pourrait conduire, dans un environnement urémique susceptible d'affecter l'intégrité de la membrane des cardiomyocytes, à une fuite plus grande de cTnT dans la circulation; le contenu deux fois plus élevé de cTnT par gramme que de cTnI dans le myocarde; la perturbation variable, due à la perte de la fonction rénale, de la clairance des troponines, celles-ci ayant des masses moléculaires et des demi-vies différentes (cTnT > cTnI); la libération des deux troponines dans la circulation sous différentes formes moléculaires : la cTnT sous forme de complexe intact cTnT:I:C, de cTnT libre et de fragments immunoréactifs et la cTnI sous forme de complexes cTnT:I:C et cTnI:C et très peu de cTnI libre; les diverses modifications biochimiques subies par la cTnI dans la circulation comme la phosphorylation, l'oxydation et la protéolyse qui sont susceptibles de masquer ses épitopes antigéniques contrairement à la cTnT qui s'est révélée beaucoup plus stable.

L'imprécision du dosage de la cTnI plus grande dans les faibles concentrations et entraînant un seuil de valeurs de

référence plus élevé comparativement au dosage de la cTnT pourrait aussi contribuer à expliquer la différence d'incidence de résultats anormaux entre les deux troponines chez les patients dialysés (16).

Une différence significative dans la fréquence d'augmentation de la cTnI chez les patients en IR était même observée entre deux méthodes de dosage de la cTnI (20).

Il est intéressant de noter que pendant ce temps, plusieurs faiblesses affectant les dosages de la cTnI étaient rapportées : faux positifs analytiques fréquents dus à la formation de microfilaments dans le milieu réactionnel; imprécision trop élevée au niveau du seuil médical décisionnel; épitopes antigéniques situés dans une partie instable de la molécule; réactivité variable des différentes formes moléculaires (complexée, phosphorylée, oxydée); molécule fortement chargée positivement dont la réactivité peut être affectée par la liaison à des molécules chargées négativement (comme l'héparine); susceptibilité élevée à l'interférence des anticorps hétérophiles, des anticorps anti-anticorps de souris et du facteur rhumatoïde.

Ainsi la compagnie Beckman Coulter lançait sur le marché en 2001 une méthode de dosage améliorée de la cTnI basée sur l'utilisation de nouveaux anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes situés dans la partie stable de la molécule (21).

Alors que les compagnies produisant des réactifs pour le dosage de la cTnI étaient fortement encouragés à modifier leurs méthodes de dosage pour cibler des épitopes dans la partie stable de la molécule, voilà qu'un article publié dans *Clinical Chemistry* remettait en doute la pertinence de cette recommandation. Ainsi Eriksson et al. (22), suite à une étude de recouvrement de la cTnI ajoutée à des sérums de patients avec ou sans syndrome coronarien aigu, rapportait une fréquence élevée d'une interférence négative sur leur essai immunofluorométrique de type sandwich utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes dans la partie centrale stable de la cTnI. Le recouvrement était significativement augmenté en modifiant la technique par l'addition d'un deuxième anticorps de capture dirigé contre un épitope situé en N-terminal et d'un deuxième anticorps de révélation dirigé contre un épitope en C-terminal. L'interférence négative affectait environ 10 % des échantillons provenant de patients avec ou sans syndrome coronarien aigu. Deux essais commerciaux utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre la partie stable de la molécule présentaient la même interférence négative. Les auteurs n'ont pas identifié la cause de l'interférence mais recommandaient pour le dosage de la cTnI le développement d'immunoessais à 4 anticorps ou bien de techniques plus sensibles.

Se pouvait-il dès lors que ce soit les dosages de la cTnI qui donnent des résultats trop bas chez les patients dialysés? Seules les études cliniques pouvaient répondre à cette question.

Donc suite aux études démontrant que l'augmentation de cTnT dans le sérum de certains patients en IR sous dialyse n'était pas due à une interférence analytique, les recherches s'orientèrent vers la signification clinique de cette augmentation. Cependant la grande variabilité dans le nombre et la sélection des patients, la durée du suivi, les valeurs seuils utilisées pour l'interprétation des résultats, les méthodes de dosage non standardisées de la cTnI, les tests statistiques et les événements cliniques répertoriés ont entraîné une grande confusion dans l'interprétation des données.

Les premières études cliniques publiées semblaient démontrer que l'augmentation de cTnT chez les patients en IR n'était pas associée à la morbidité cardiaque (23-27). Ces études étaient cependant basées sur un nombre restreint de patients suivis sur une période maximale de 18 mois et regroupaient des patients traités soit médicalement, soit par dialyse ou transplantation.

Par la suite, de nombreuses études allaient démontrer que l'augmentation de la cTnT chez les patients en IR sous dialyse était associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiaques et/ou de la mortalité globale (17,18) (28-41). Le pouvoir pronostique du test augmentait avec la durée du suivi. L'augmentation de cTnT était de plus associée à l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'âge, les concentrations de protéine C-réactive (CRP), d'albumine et/ou de pré-albumine ainsi qu'aux facteurs de risque ou à la maladie cardiovasculaire pré-existante. Dans la plus récente de ces études, deFilippi et al. (41) rapportaient, suite à la coronarographie de 67 patients hémodialysés, un risque 3,7 fois plus élevé de maladie artérielle coronaire chez les patients dont la concentration de cTnT se situait dans le quatrième quartile comparativement à ceux dans le premier quartile. Une augmentation de la CRP, protéine de l'inflammation, apparaissait potentialiser une augmentation de cTnT. Ainsi, si la CRP était normale, un taux bas ou élevé de cTnT ne permettait pas de différencier un risque de mortalité cardiaque. Par contre, si la CRP était élevée, un taux bas ou élevé de cTnT permettait de discriminer les patients à risque élevé de mort cardiaque.

Parallèlement au débat sur la signification clinique de l'augmentation de la cTnT chez les patients dialysés, l'interprétation des résultats élevés de troponine en général évoluait, passant de marqueurs de l'infarctus du myocarde à indicateurs de dommages ou de nécrose cardiaques. Des concentrations élevées de troponine ne sont maintenant considérées diagnostiques de l'infarctus du myocarde qu'en présence d'une variation caractéristique de concentration (augmentation suivie d'une diminution) accompagnée de symptômes cliniques ou de changements à l'ECG caractéristiques de l'ischémie (42). Des concentrations élevées stables de troponine en l'absence de signes d'ischémie caractérisent les atteintes cardiaques non ischémiques. Contrairement à l'interprétation du test lors de son introduction en clinique, on ne parle plus aujourd'hui que rarement de faux positifs de troponine puisque l'on considère qu'une concentration élevée résulte de toute atteinte du muscle cardiaque.

La notion de valeur seuil pour l'interprétation d'un résultat de troponine évoluait également dans le même temps. On ne parle plus aujourd'hui d'une seule valeur seuil mais de plusieurs : le seuil des « normaux » correspondant au 99<sup>e</sup> percentile d'un échantillon d'individus sains (cTnT < 0,01 µg/L); le seuil analytique où le CV de la méthode de dosage est ≤ à 10 % (cTnT < 0,03 µg/L); et le seuil de l'infarctus du myocarde déterminé à partir d'une courbe ROC (cTnT > 0,10 µg/L).

En 2002, l'*American College of Cardiology* se prononçait dans un article du style *State-of-the-art* (43) sur le sujet des cTn dans l'IR. Suite à une revue exhaustive de la littérature, les auteurs concluaient qu'une concentration élevée de cTnT chez un patient en IR sous dialyse ne devait jamais être ignorée. Si l'analyse séquentielle de la cTnT démontre une augmentation significative de la concentration sérique, on peut croire au développement de nouveaux dommages cardiaques. Si la cTnT se maintient élevée

mais stable, le patient n'est probablement pas dans un épisode aigu d'un syndrome coronarien. Les auteurs rappellent aussi qu'une concentration normale de cTnT conserve la même valeur prédictive négative dans cette population clinique particulière que dans la population en général. Ils suggèrent que les patients en IR, dont la concentration sérique de cTnT est élevée, soient soumis à une thérapie plus agressive visant la modification des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et éventuellement à une coronarographie notamment en évaluation pré-greffe rénale. Les auteurs mentionnent en terminant que des études supplémentaires sont requises afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'augmentation de la cTnT chez ces patients.

L'hypertrophie ventriculaire gauche, la surcharge hydrique entraînant un étirement du coeur, la fibrose myocardique, la diminution de la compliance artérielle, l'hypertrophie de la paroi vasculaire, des lésions ischémiques silencieuses ou une modification du processus d'apoptose ont été proposées comme mécanismes autres que l'artériosclérose susceptibles de provoquer une augmentation de la concentration de troponine.

Dans un éditorial publié dans la revue *Circulation* (44), les auteurs mentionnent que l'augmentation de la cTnT chez certains patients dialysés considérée comme un désavantage du test par les cardiologues serait en fait un avantage pour les néphrologues leur permettant de cibler leurs patients à haut risque de mortalité et ainsi d'intervenir précocement. Comme tous les tests de laboratoire, la mesure de la cTnT sérique ne constitue qu'un morceau du casse-tête diagnostique et doit donc être interprétée en tenant compte de tous les autres paramètres cliniques.

Il reste maintenant à démontrer si un traitement plus agressif des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires permet d'abaisser la concentration de la cTnT et conséquemment de diminuer la morbidité et la mortalité cardiaques chez ces patients. Une première étude dans ce sens a récemment été publiée (45). Le traitement durant un an au dilazep, un agent anti-plaquettaire, de 20 patients hémodialysés avec hypertrophie ventriculaire gauche a entraîné une diminution significative de 50 % de la cTnT alors que chez les 20 patients du groupe témoin traités avec placebo, la concentration n'a pas varié. Cette étude ouvre la voie à l'intervention thérapeutique chez les patients sous dialyse dont la concentration de cTnT sérique est élevée.

Au début 2001, avant l'avalanche de publications sur la signification clinique de l'augmentation de la cTnT chez les patients en IR sous dialyse, nous avons entrepris à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, une étude prospective sur l'ensemble de notre population dialysée (hémodialyse et dialyse péritonéale) sans égard à des critères d'inclusion. Nous avons mesuré la cTnT (Elecys 2010, Roche Diagnostics), la cTnI (Centaur, Bayer Diagnostics), la CK-MB masse (Elecys 2010, Roche Diagnostics), la CK totale (Hitachi 717, Roche Diagnostics) et la CRP (Immagine, Beckman Coulter) en janvier 2001 (temps 0), juin 2001 (temps 6 mois) et janvier 2002 (temps 12 mois) dans le cadre du bilan biochimique mensuel de ces patients. Le but de l'étude était de déterminer la relation entre les concentrations sériques des différents marqueurs et l'évolution clinique des patients.

Nous avons ainsi compilé un total de 836 résultats pour chacun des tests chez 345 patients en hémodialyse (HD) et 159 résultats pour 69 patients en dialyse péritonéale ambulatoire (DPAC). La répartition de l'ensemble des résultats est présentée au Tableau 1.

**Tableau 1**

Répartition des résultats des différents marqueurs chez les patients dialysés,

	CK-MB/CK	cTnT		cTnI		CRP
Valeurs seuils	> 0,03	> 0,03 µg/L	> 0,10 µg/L	> 0,32 µg/L	> 1,50 µg/L	> 8 mg/L
Hémodialyse	46 %	64 %	22 %	2 %	0,6 %	47 %
Dialyse péritonéale	41 %	65 %	34 %	2 %	0 %	30 %

Comme la population de la dialyse est changeante due aux décès, greffes rénales et transferts, nous n'avons pu enregistrer trois résultats consécutifs que pour 220 des 345 patients HD et 35 des 69 patients de la DPAC. Chez ces patients, nous avons calculé une variation intra-individuelle moyenne de cTnT égale à 31 % pour les patients HD et 25 % pour les patients DPAC. Cette variation est faible si l'on tient compte qu'elle inclut une variation analytique de près de 10 %. Ainsi la concentration de cTnT n'est pas fluctuante mais demeure stable à long terme chez un individu donné. Toute variation significative à la hausse de cette concentration devrait donc être considérée comme étant cliniquement significative.

Une compilation préliminaire de nos résultats avait démontré que le groupe des patients décédés (mortalité toutes causes) présentait une incidence significativement plus élevée ( $p < 0,01$ ) de cTnT > 0,03 µg/L, de CK-MB masse/CK totale > 0,03 et de CRP > 8 mg/L par rapport au groupe de patients survivants.

L'analyse statistique multivariée a démontré que la morbidité cardiaque (infarctus, angine instable, revascularisation) était significativement associée à une concentration de cTnT supérieure à 0,05 µg/L alors que la mortalité cardiaque était significativement associée à une concentration de cTnI > 0,32 µg/L. Parmi les 15 patients ayant une concentration de cTnI > 0,32 µg/L, 7 sont décédés et 8 ont subi un événement cardiaque dans un délai moyen de 4,7 mois après l'obtention du résultat élevé de cTnI (1 à 11 mois) (46).

Notre étude, dont les résultats détaillés seront publiés ultérieurement, suggère que l'augmentation des cTn en dialyse serait associée à une atteinte cardiaque souvent cliniquement silencieuse, qu'une augmentation persistante de cTnT indique un risque augmenté d'un événement cardiaque alors qu'une augmentation de cTnI au-delà du seuil analytique indique un risque élevé de mortalité cardiaque à court ou à moyen terme.

Les données récentes de la littérature semblent donc indiquer que l'augmentation de la cTnT chez les patients dialysés ne constitue pas un faux résultat analytique mais serait plutôt un marqueur de mauvais pronostic qui devrait entraîner une intervention thérapeutique chez ces patients.

Un article publié tout récemment dans *Circulation* (47) allait toutefois relancer le débat. Les auteurs, à l'aide d'une technique d'immunoprécipitation utilisant un mélange de 5 anticorps anti-cTnT dirigés contre des épitopes dispersés dans toute la molécule et liés à des billes de sépharose, ont isolé et concentré des fragments de cTnT dans des sérums de patients dialysés. Les fragments furent par la suite séparés par électrophorèse sur gel puis visualisés à l'aide d'une technique de transfert de type western. Plusieurs fragments de cTnT de poids moléculaire variant de 8 à 25 kDa étaient visibles dans les sérums des patients dialysés même chez ceux dont la concentration de cTnT était

inférieure à 0,01 µg/L. Un pool de sérums provenant de sujets sains ne présentait aucune bande alors que l'addition de cTnT purifiée à ce pool entraînait l'apparition d'une seule bande. Les auteurs rapportent également une tendance à la hausse de la concentration sérique de la cTnT avec la durée du traitement en dialyse. Ils postulent que l'accumulation, due à l'insuffisance rénale, de fragments de dégradation de la cTnT serait responsable des concentrations sériques élevées de cTnT. Cependant ils reconnaissent que leur étude est limitée par l'indisponibilité d'une forme non marquée des anticorps monoclonaux utilisés dans le test de Roche et qu'il leur est donc impossible d'évaluer l'impact de la présence de ces fragments de dégradation sur le dosage sérique de la cTnT. Il faut également mentionner que les auteurs n'ont pas évalué la présence de fragments dans des sérums provenant de patients ayant une concentration sérique élevée de cTnT due à un syndrome coronarien aigu.

## RÉFÉRENCES

1. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992;38:386-93.
2. Wu AHB, Valdez R, Apple FS, Gornet T, Stone MA, Mayfield-Stokes S et al. Cardiac troponin T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1994;40:900-7.
3. Hafner G, Thome-Kromer B, Schaub J, Kupferwasser I, Ehrental W, Cummins P et al. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure. *Clin Chem* 1994;40:1790-1.
4. Bhayana V, Gougoulis T, Cohoe S, Henderson AR. Discordance for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clin Chem* 1995;41:312-7.
5. Willging WS, Keller F, Steinbach G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:87-92.
6. Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W et al. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem* 1997;43:458-66.
7. Saggin L, Gorza L, Ausoni S, Schiaffino S. Cardiac troponin T in developing, regenerating, and denervated rat skeletal muscle. *Development* 1990;110:547-54.
8. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or

- diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995;61:1710-5.
9. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997;43:976-82.
  10. Haller C, Zehelein J, Remppis A, Müller-Bardorff M, Katus HA. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998;44:930-8.
  11. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PAW, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44:1919-24.
  12. Fredericks S, Murray JF, Bewick M, Chang R, Collinson PO, Carter ND et al. Cardiac troponin T and creatine kinase MB are not increased in exterior oblique muscle of patients with renal failure. *Clin Chem* 2001;47:1023-30.
  13. Davis GK, Labugger R, Van Eyk JE, Apple FS. Cardiac troponin T is not detected in Western blots of diseased renal tissue. *Clin Chem* 2001;47:782-3.
  14. Fleming SM, Daly KM. Cardiac troponins in suspected acute coronary syndrome: a meta-analysis of published trials. *Cardiology* 2001;95:66-73.
  15. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998;81:1405-10.
  16. Wayand D, Baum H, Schätzle G, Schärf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clin Chem* 2000;46:1345-50.
  17. Porter GA, Norton T, Bennett WB. Troponin T, a predictor of death in chronic haemodialysis patients. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl N):N34-N37.
  18. Löwber C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA, Norman R, Hulting J, Gutierrez A. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1948-55.
  19. Tun A, Khan IA, Win MT, Hussain A, Hla TA, Wattanasuwan N et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology* 1998;90:280-5.
  20. Gaze DC, Fredericks S, Collinson PO, Holt DW, Carter ND. Immulite turbo cardiac troponin I does not correlate with Stratus CS in patients with renal failure. *Clin Chem* 2001;47(6Suppl):A201 (Abstract).
  21. Uettwiller-Geiger D, Wu AHB, Apple FS, Jevans AW, Venge P, Olson MD et al. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. *Clin Chem* 2002;48:869-76.
  22. Eriksson S, Junikka M, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Alfthan H, Pettersson K. Negative interference in cardiac troponin I immunoassays from a frequently occurring serum and plasma component. *Clin Chem* 2003;49:1095-1104.
  23. Möckel M, Schindler R, Knorr L, Müller C, Heller Jr G, Störk TV et al. Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1489-95.
  24. Musso P, Cox I, Vidano E, Zambon D, Panteghini M. Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. *Clin Biochem* 1999;32:125-30.
  25. Ooi D, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem* 1998;44:1410-6.
  26. McNeil AR, Marshall M, Ellis CJ, Hawkins RC. Why is troponin T increased in the serum of patients with end-stage renal disease? *Clin Chem* 1998;44:2377-8 (Letter to the Editor).
  27. Stoffel MP, Pollok M, Baldamus CA. Troponin I is a better prognostic parameter of cardiovascular events in asymptomatic patients on haemodialysis than troponin T. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1259 (Letter to the Editor).
  28. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:448-54.
  29. Ooi DS, Veinot JP, Wells GA, House AA. Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T: a one-year outcome study. *Clin Biochem* 1999;32:647-52.
  30. Stolear JC, Georges B, Shita A, Verbeelen D. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1961-7.
  31. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann H-P, Neumann KH et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000;102:1964-9.
  32. Porter GA, Norton T, Bennett WM. Long term follow up of the utility of troponin T to assess cardiac risk in stable chronic hemodialysis patients. *Clin Lab* 2000;46:469-76.
  33. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001;47:412-7.
  34. Apple FS, Murakami MM, Davis GK, Quist HE, Dahlmeier BA, Herzog CA et al. Prognostic value of cardiac troponin testing in end stage renal disease. *Clin Chem* 2001;47(Suppl):A203 (Abstract).

35. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, Tuppin P, Courvoisier CL, Calonge VM et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: chronic haemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1452-8.
36. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
37. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:68-75.
38. Löwbeer C, Gutierrez A, Gustafsson SA, Norrman R, Hulting J, Seeberger A. Elevated cardiac troponin T in peritoneal dialysis patient is associated with CRP and predicts all-cause mortality and cardiac death. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2178-83.
39. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S et al. Diagnostic value of troponin for alterations in left ventricular mass and function in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:1884-90.
40. Löwbeer C, Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Gustafsson A et al. Elevated cardiac troponin T in predialysis patients is associated with inflammation and predicts mortality. *J Intern Med* 2003;253:153-60.
41. deFilippi C, Wasserman S, Rosario S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003;290:353-9.
42. The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society Of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the Redefinition of myocardial infarction. *J Amer Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
43. Freda BJ, Wilson Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency. State-of-the-art paper. *J Amer Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
44. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106:2871-2.
45. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Ugai K, Takahashi Y, Tanaka A et al. Effect of dilazep dihydrochloride on serum cardiac troponin T levels in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:50-4.
46. Côté-Pagé V, Mansour F, Desjarlais F, Lebrun M, Pichette V, Lapointe J et al. Cardiac troponin T and I in a cohort of dialysis patients: relation with outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:262A (Abstract).
47. Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004;109:23-5.

#### ABRÉVIATIONS

- ARN : acide ribonucléique  
 CRP : protéine C réactive  
 cTnl : troponine I cardiaque  
 cTnT : troponine T cardiaque  
 DPAC: dialyse péritonéale ambulatoire chronique  
 sTnT : troponine T squelettique  
 HD : hémodialyse  
 IR : insuffisance rénale  
 PCR : réaction en chaîne polymérase  
 ROC : receiver operating curve  
 TnC : troponine C  
 Tnl : troponine I  
 TnT : troponine T

## LA RT-PCR COMME APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES NÉOPLASIES : DOSAGE DE L'ARN MESSAGER DE LA THYROGLOBULINE DANS LE SUIVI DU CANCER DIFFÉRENCIÉ DE LA THYROÏDE.

Julie Amyot<sup>1</sup>, Fouad Berrada<sup>2</sup>, Claudette deMontigny<sup>2</sup> et M'Bark Sadouk<sup>2</sup>

<sup>2</sup>Centre Hospitalier de l'Université de Montréal  
Hôpital Saint-Luc  
Département de biochimie  
1058, rue Saint-Denis  
Montréal, QC, Canada  
H2X 3J4.

<sup>1</sup>Étudiante au baccalauréat en sciences biomédicales, Université de Montréal.  
julie.amyot@umontreal.ca

### INTRODUCTION

L'utilisation de la technique d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) dans le diagnostic moléculaire est bien établie. En cancérologie, c'est principalement la recherche de mutations qui est visée. On peut citer à titre d'exemple le gène *RET* dans les néoplasies endocriniennes multiples ou les gènes *BRCA* dans le cancer du sein. Le dosage, à titre de marqueur de tumeur, de l'acide ribonucléique messager (ARNm) dans la circulation par la technique de transcription inverse PCR (RT-PCR) commence également à susciter beaucoup d'intérêt. Plusieurs études sur le sujet ont été publiées en particulier dans les cancers de la thyroïde et de la prostate. Dans le texte qui suit, nous présentons une brève revue des connaissances sur le cancer différencié de la thyroïde (CDT) et un résumé des études ayant évalué l'utilité clinique du dosage de l'ARNm de la thyroglobuline (ARNm-Tg) dans le suivi des patients atteints de CDT.

### ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE DU CANCER DIFFÉRENCIÉ DE LA THYROÏDE (CDT)

En 2003 au Canada, on a enregistré 2100 nouveaux cas de cancer de la thyroïde (1). Ce cancer représente 1,5 % de tous les cancers mais compte pour plus de 90 % de tous les cancers endocriniens (2). Le CDT implique les cellules épithéliales de la thyroïde qui produisent la thyroglobuline (Tg) alors que le cancer médullaire touche les cellules C qui produisent la calcitonine. Le CDT est plus fréquent chez la femme avec un ratio 3:1 et, contrairement à plusieurs autres cancers, il atteint des sujets relativement jeunes, la majorité ayant entre 20 et 54 ans au moment du diagnostic (3). Il représente 90 % des cancers thyroïdiens comparativement à 6 % à 8 % pour le cancer médullaire et moins de 2 % pour les tumeurs anaplasiques (4,5). La variante papillaire représente près de 80 % des CDT (6) et est surtout retrouvée chez les patients plus jeunes (3,7). À l'histologie, cette variante se présente comme un réseau de petites papilles recouvertes d'une seule rangée de cellules. La variante folliculaire représente 16 % des cas (6). À l'inverse du carcinome papillaire, son histologie dans les formes bien différenciées se distingue peu de celle du tissu thyroïdien normal. La variante Hurthle est plus rare et représente 5 % des CDT.

L'étiologie du CDT n'est pas connue. L'exposition aux radiations est le facteur de risque le mieux connu. Des études suite à l'accident de Chernobyl démontrent que l'exposition de la

population aux radiations a fait augmenter de façon significative l'incidence de la variante papillaire du CDT (8). D'autres études ont rapporté une augmentation de l'incidence suite à l'exposition antérieure à des irradiations de la tête et du cou dans l'enfance ou l'adolescence (3,9). Alors que le CDT survient dans la plupart des cas de façon sporadique, la prédisposition génétique n'est pas exclue (10). Entre 3,5 % et 6,2 % des gens souffrant de CDT ont un proche qui en est également atteint (11). Des associations avec les gènes *PTEN* et le gène chimère *ret/PTC* ont été rapportées (12-14).

Le CDT jouit d'un excellent pronostic s'il est traité adéquatement (15). Le taux de mortalité ne représente que 0,5 % de tous les décès causés par un cancer (2). Le taux de survie à 10 ans est de 93 % pour la variante papillaire et de 85 % pour la variante folliculaire (15). Dans une cohorte de patients plus jeunes, le taux de survie, 40 ans après la thérapie initiale, était de 93 % et 84 % pour les variantes papillaire et folliculaire respectivement (16).

### SIGNES CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DU CDT

En général, un nodule thyroïdien isolé dans la partie supérieure du cou et mobile lors de la déglutition est détecté fortuitement par le patient lui-même. Plus rarement, il s'agit de la modification du volume d'un goitre pouvant s'accompagner de dysphonie et de dyspnée. La découverte d'une adénopathie peut également amener le clinicien à suspecter la présence d'un cancer de la thyroïde.

La taille, la nature ainsi que la présence de nodules non palpables peuvent être déterminées par échographie. La malignité du nodule est néanmoins établie à partir de la scintigraphie. Suite à l'injection d'un isotope radioactif, un carcinome est suspecté si le nodule est froid (fixe peu l'isotope). À l'inverse, un nodule hyperfixant (chaud) reste un indicatif de bénignité. Toutefois, la biopsie à l'aiguille fine est la méthode de référence pour poser le diagnostic et elle est recommandée pour les nodules dont la taille est supérieure à 1 cm (17). Effectuée avant l'intervention chirurgicale, la biopsie joue un rôle primordial dans le diagnostic différentiel et sert à établir si les nodules devront être excisés.

### TRAITEMENT ET SUIVI DU CDT

La première étape thérapeutique est la chirurgie. À partir du résultat de la biopsie à l'aiguille fine, deux possibilités s'offrent, soit

la lobectomie avec isthmectomie, option prise en considération par certains chirurgiens en raison de l'excellent pronostic associé aux carcinomes thyroïdiens, ou la thyroïdectomie totale qui est le traitement généralement recommandé (18). En plus, la dissection des ganglions sera effectuée s'ils sont infiltrés par les cellules néoplasiques.

La seconde étape après la chirurgie est un traitement ablatif du tissu thyroïdien résiduel en utilisant des doses d'environ 30 mCi d'iode radioactif ( $^{131}\text{I}$ ) (17,19). Cependant des doses supérieures à 100 mCi peuvent parfois être utilisées. Ce traitement peut s'avérer également nécessaire si un cancer récurrent est découvert. Il s'agit d'une approche sélective et comportant peu d'effets secondaires graves à court ou à long terme (20).

Suite au traitement ablatif, une hormonothérapie de remplacement est prescrite à vie. La prise de lévothyroxine (Syntroid®) vise à maintenir le taux d'hormone thyroïdienne (TSH) inférieur à 0,1 mIU/L (21) et ainsi éviter la stimulation de la croissance d'éventuelles cellules résiduelles. Les indications pour une radiothérapie sont peu fréquentes et celles pour une chimiothérapie encore plus rares.

Malgré l'excellent pronostic du CDT, environ 20 % à 35 % des patients développent une récurrence (16,22). L'âge du patient, la taille de la tumeur, la variante du cancer et sa migration sont des facteurs de risque de récurrence. L'élément principal du suivi est la mesure du taux sérique de la Tg qui reflète la masse du tissu et sa stimulation. Des techniques d'imagerie viendront localiser le site de la récurrence : la scintigraphie pancorporelle, la tomographie par émission de positrons et plus récemment la tomographie par émission de positrons.

La Tg est un marqueur tumoral idéal après une thyroïdectomie totale. Cependant son dosage et son interprétation sont limités par deux facteurs (23). D'abord, la sensibilité fonctionnelle des méthodes de dosage actuelles ne permet pas de détecter des taux plasmatiques de Tg inférieurs à 1 µg/L. Afin d'augmenter la sensibilité diagnostique du dosage, on a parfois recours au retrait du traitement à la lévothyroxine dans le but d'augmenter les niveaux de TSH plasmatique et par conséquent de stimuler la production de la Tg. Les inconvénients de cette approche sont l'hypothyroïdie qui en résulte et la morbidité qu'elle entraîne ainsi que la possibilité de croissance de la tumeur (24,25). L'autre facteur limitant est la présence d'auto-anticorps anti-thyroglobuline (TgAb) qui interfèrent avec le dosage de la Tg (26-29). Selon la méthode de dosage utilisée, cette interférence peut aller dans le sens d'une surestimation ou d'une sous-estimation de la valeur de la Tg (23). Dans les deux cas, l'interférence rend difficile l'interprétation du résultat. Elle peut conduire à des investigations plus poussées inutiles dans le premier cas ou à des faux négatifs qui échapperont au diagnostic dans le second. Signalons que les TgAb sont positifs chez 10 % à 25 % des patients avec un CDT (30,31). Récemment, le dosage de l'ARNm-Tg a été proposé comme une alternative prometteuse pour pallier aux limitations du dosage de la protéine. Cette approche est basée sur la puissante sensibilité analytique de la RT-PCR et sur la présence de cellules épithéliales thyroïdiennes dans le sang périphérique.

#### UTILITÉ CLINIQUE DU DOSAGE DE L'ARNm-Tg

La première étude portant sur l'utilité clinique du dosage de l'ARNm-Tg a été publiée en 1996 (32). En utilisant une RT-PCR qualitative, Ditkoff et al. (32) ont détecté l'ARNm-Tg dans la

circulation chez tous les patients avec métastases (n = 9) mais seulement chez 7 des 78 patients sans métastase. Par contre, le test s'est révélé négatif chez les sujets sains et chez les patients présentant une maladie thyroïdienne bénigne (goitre nodulaire non toxique).

Toujours avec une méthode qualitative, Ringel et al. (33) ont amplifié l'ARNm-Tg chez 77 patients ayant subi une ablation de la thyroïde et ont comparé les résultats obtenus avec ceux du dosage immunologique de la Tg. Sur la base des résultats de la plus récente scintigraphie à l'iode, l'ARNm-Tg a été détecté chez tous les patients avec métastases (n = 14) ainsi que chez tous les sujets normaux. Parmi les patients avec tissu thyroïdien résiduel (n = 19) et ceux avec une scintigraphie négative (n = 35), 63 % et 20 % respectivement se sont révélés positifs avec l'ARNm-Tg. Le dosage de la protéine Tg n'était positif que chez 8 des 14 patients avec métastases. D'après les auteurs, le test ARNm-Tg est plus sensible que le dosage immunologique de la protéine, il ne nécessite pas l'arrêt du traitement à la lévothyroxine et n'interfère pas avec les anticorps TgAb.

Grammatopoulos et al. (34) ont effectué une validation clinique du dosage qualitatif de l'ARNm-Tg auprès de 28 patients connus pour un CDT. L'ARNm-Tg a été détecté chez tous les sujets normaux. Chez les patients sous traitement à la lévothyroxine présentant une récurrence, les auteurs ont obtenu une sensibilité diagnostique de 93 % et une spécificité diagnostique de 70 % versus 71 % et 80 % respectivement pour la Tg protéine. Ces auteurs trouvent également que l'ARNm-Tg est plus sensible que le dosage de la Tg protéine.

Bojunga et al. (35) sont arrivés aux mêmes conclusions chez 150 patients en utilisant une méthode RT-PCR spécifique au tissu thyroïdien établie à 30 cycles. Leurs résultats montrent une corrélation positive avec les récurrences de CDT. Cependant l'augmentation de la sensibilité analytique de la RT-PCR entraîne une diminution de la spécificité diagnostique. À 40 cycles, l'expression de l'ARNm-Tg n'est plus limitée au tissu thyroïdien mais est retrouvée dans d'autres tissus tels que l'hypophyse, le thymus, les poumons, l'appendice, les glandes surrénales et les testicules (35).

La première description d'un test ARNm-Tg quantitatif a été rapportée en 1999 par Wingo et al. (36) avec des valeurs de référence établies chez un groupe de 32 individus sains. Utilisant le même test chez un groupe de 107 patients, l'équipe de Ringel (37) a obtenu une corrélation positive entre l'ARNm-Tg et les récurrences. Elle confirme ainsi ses résultats antérieurs quant à la sensibilité supérieure du test ARNm-Tg et l'absence d'interférence des TgAb. La supériorité de l'ARNm-Tg sur la Tg protéine est plus frappante chez le groupe de patients présentant du tissu résiduel au niveau de la loge thyroïdienne avec une sensibilité de 75 % versus 15 % pour la Tg protéine, toujours par rapport à la dernière scintigraphie à  $^{131}\text{I}$  utilisée comme référence.

Savagner et al. (38) ainsi que Fugazzola et al. (39) ont comparé chez 40 et 36 patients respectivement, les résultats d'ARNm-Tg au diagnostic clinique établi à partir des résultats de la Tg sérique et de la scintigraphie pancorporelle. Ces deux équipes sont plus nuancées en ce qui concerne l'utilité de l'ARNm-Tg et suggèrent pour le moment une utilisation complémentaire du test ARNm-Tg au dosage de la Tg afin d'augmenter la sensibilité totale.

**Tableau 1**

Sensibilité et spécificité du dosage de l'ARNm-Tg selon diverses publications.

	Sensibilité	Spécificité	Référence
<b>Tests qualitatifs</b>			
Ditkoff et al. 1996	100%	91%	32
Ringel et al. 1998	80%	80%	33
Grammatopoulos et al. 2003	93%	70%	34
Bojunga et al. 2000	69%	54%	35
Fugazzola et al. 2002	66%	74%	39
<b>Tests quantitatifs</b>			
Ringel et al. 1999	82%	61%	37
Savagner et al. 2002	76%	80%	38
Sadouk et al. 2002	61%	80%	40
Eszlinger et al. 2002	100%	0%	41
Span et al. 2003	100%	0%	42
Denizot et al. 2003	11%	100%	43
Elisei et al. 2004	82%	24%	44

Sadouk et al. (40) ont effectué une validation clinique auprès de 63 patients et leurs résultats s'apparentent à ceux de Fugazzola et al. (39). Une sensibilité diagnostique de 61 % pour l'ARNm-Tg versus 78 % pour la protéine est rapportée. En combinant l'ARNm et la protéine, la sensibilité s'élève à 91 %. Les auteurs recommandent l'utilisation du test ARNm-Tg comme outil complémentaire au dosage de la protéine chez les patients TgAb+ et chez le groupe de patients à risque plus élevé de récurrence.

D'autres études arrivent à des conclusions divergentes. Tout d'abord, Eszlinger et al. (41) ainsi que Span et al. (42), qui ont évalué respectivement des cohortes de 154 et 60 patients, ne trouvent pas d'utilité clinique à la mesure quantitative de l'ARNm-Tg dans le suivi du CDT. Les méthodes RT-PCR des deux équipes ont détecté de l'ARNm-Tg chez tous les patients indiquant par conséquent l'absence de corrélation entre l'ARNm-Tg et la clinique. Mais ces résultats témoignent également de problèmes au niveau de l'optimisation de la spécificité du signal et/ou du seuil de positivité utilisé. Par contre une optimisation insuffisante de la sensibilité analytique du test pourrait expliquer les résultats rapportés par Denizot et al. (43) qui n'ont pas détecté d'ARNm-Tg chez les sujets normaux et seulement chez un seul des 8 patients présentant du tissu thyroïdien résiduel ainsi que chez un seul des 7 patients présentant des métastases. De leur côté, Elisei et al. (44), dans leur étude de 80 sujets, ont détecté l'ARNm-Tg chez 42 patients sur 51 présentant une récurrence ou des métastases, soit une sensibilité de 82 %. Parmi le groupe de patients ne présentant aucune évidence de récurrence et ayant une Tg non détectable (n = 29), 22 se révélaient positifs pour l'ARNm-Tg, soit une spécificité de 24 %. Dans le suivi du CDT, ces auteurs ne recommandent que le dosage immunologique de la Tg sérique qui est un test plus spécifique et beaucoup moins coûteux en terme de temps technique et de matériel que celui de l'ARNm-Tg.

Le Tableau 1 résume les performances diagnostiques du test ARNm-Tg rapportées dans les différentes publications précédemment citées.

## CONCLUSION

Les études cliniques sur la pertinence du dosage de l'ARNm-Tg rapportent des résultats contradictoires. Alors que certains auteurs proposent le dosage de l'ARNm-Tg comme étant une alternative intéressante au dosage de la Tg protéine, d'autres n'y voient un intérêt que comme test complémentaire dans certaines situations cliniques et d'autres encore le considèrent comme étant un test inutile. Plusieurs facteurs peuvent expliquer les discordances observées dans les résultats obtenus, comme des différences dans la sensibilité et la spécificité analytiques et/ou dans le seuil de positivité choisi pour le test ARNm-Tg. La diversité des méthodes d'imagerie et celle des trousse de dosage immunologiques utilisées comme « référence » pour déterminer la performance diagnostique du test ARNm-Tg y contribuent également. La standardisation du test et des études multicentriques sur de plus grandes cohortes s'avèrent nécessaires avant de conclure définitivement sur l'utilité clinique du dosage de l'ARNm-Tg.

## RÉFÉRENCES

1. Société canadienne du cancer, Statistiques canadiennes sur le cancer, [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)
2. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer* 1996;78:493-501.

3. Liu S, Semenciu R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85:1335-9.
4. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4043-9.
5. Thyroid carcinoma task force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology *Endocr Pract* 2001;7:202-220.
6. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997;174:474-6.
7. Thompson NW, Nishiyama RH, Harness JK. Thyroid carcinoma: current controversies. *Curr Probl Surg* 1978;15:1-67.
8. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3563-9.
9. Zheng T, Holford TR, Chen Y, Ma JZ, Flannery J, Liu W et al. Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935-1992. *Int J Cancer* 1996;67:504-9.
10. Eng C. Familial papillary thyroid cancer-many syndromes, too many genes? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1755-7.
11. Stoffer SS, Van Dyke DL, Bach JV, Szpunar W, Weiss L. Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Med Genet* 1986;25:775-82.
12. Cetta F, Pelizzo MR, Curia MC, Barbarisi A. Genetics and clinicopathological findings in thyroid carcinomas associated with familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol* 1999;155:7-9.
13. Eng C. The role of PTEN, a phosphatase gene, in inherited and sporadic nonmedullary thyroid tumors. *Recent Prog Horm Res* 1999;54:441-52.
14. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1758-64.
15. Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract* 2000;6:469-76.
16. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
17. Thyroid Disease Manager. Thyroid cancer, [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org).
18. National Comprehensive Cancer Network, Thyroid carcinoma practice guidelines, [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
19. DeGroot LJ, Reilly M. Comparison of 30- and 50-mCi doses of iodine-131 for thyroid ablation. *Ann Intern Med* 1982;96:51-3.
20. Fondation canadienne de la Thyroïde. Conseils pratiques sur les affections thyroïdiennes. *Cancer de la Thyroïde*, [www.thyroid.ca](http://www.thyroid.ca).
21. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease, [www.nacb.org](http://www.nacb.org), 31-42.
22. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20.
23. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. [www.nacb.org](http://www.nacb.org), 57-67.
24. Ladenson PW. Recombinant thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in evaluating patients with thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med* 2000;2:98-106.
25. Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997;7:613-9.
26. Clark PM, Beckett G. Can we measure serum thyroglobulin? *Ann Clin Biochem* 2002;39:196-202.
27. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121-7.
28. Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C. Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol* 1999;11:240-4.
29. Cubero JM, Rodriguez-Espinosa J, Gelpi C, Estorch M, Corcoy R. Thyroglobulin autoantibody levels below the cut-off for positivity can interfere with thyroglobulin measurement. *Thyroid* 2003;13:659-61.
30. Kumar A, Shah DH, Shrihari U, Dandekar SR, Vijayan U, Sharma SM. Significance of antithyroglobulin autoantibodies in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1994;4:199-202.
31. Rubello D, Girelli ME, Casara D, Piccolo M, Perin A, Busnardo B. Usefulness of the combined antithyroglobulin antibodies and thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1990;13:737-42.

32. Ditkoff BA, Marvin MR, Yemul S, Shi YJ, Chabot J, Feind C et al. Detection of circulating thyroid cells in peripheral blood. *Surgery* 1996;120:959-65.
33. Ringel MD, Ladenson PW, Levine MA. Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4435-42.
34. Grammatopoulos D, Elliott Y, Smith SC, Brown I, Grieve RJ, Hillhouse EW et al. Measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood as an adjunctive test for monitoring thyroid cancer *J Clin Pathol* 2003;56:162-6.
35. Bojunga J, Roddiger S, Stanisch M, Kusterer K, Kurek R, Renneberg H et al. Molecular detection of thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid diseases by RT-PCR. *Br J Cancer* 2000;82:1650-5.
36. Wingo ST, Ringel MD, Anderson JS, Patel AD, Lukes YD, Djuh YY et al. Quantitative reverse transcription-PCR measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of healthy subjects. *Clin Chem* 1999;45:785-9.
37. Ringel MD, Balducci-Silano P, Anderson JS, Spencer CA, Silverman J, Sparling YH et al. Quantitative reverse transcription-polymerase reaction of circulating thyroglobulin messenger ribonucleic acid for monitoring patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4037-42.
38. Savagner F, Rodien P, Reynier P, Rohmer V, Bigorgne J-C, Malthiery Y. Analysis of Tg transcripts by real time RT-PCR in the blood of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:635-9.
39. Fugazzola L, Mihalich A, Persani L, Cerutti N, Reina M, Bonomi M et al. Highly sensitive serum thyroglobulin and circulating thyroglobulin mRNA evaluations in the management of patients with differentiated thyroid cancer in apparent remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3201-8.
40. Sadouk M, Boucher A, Lavoie J, Chatrand R, Belanger R, Boutin J.M. The clinical utility of thyroglobulin messenger RNA quantification in the monitoring of patients with differentiated thyroid carcinoma. 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA 2002 (Abstract 116).
41. Eszlinger M, Neumann S, Otto L, Paschke R. Thyroglobulin mRNA quantification in the peripheral blood is not a reliable marker for the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2002;147:575-82.
42. Span PN, Slegers MJ, van den Broek WJ, Ross HA, Nieuwlaat WA, Hermus AR et al. Quantitative detection of peripheral thyroglobulin mRNA has limited value in the follow-up of thyroid cancer patients. *Ann Clin Biochem* 2003;40:94-9.
43. Denizot A, Delfino C, Dutour-Meyer A, Fina F, Ouafik L. Evaluation of quantitative measurement of thyroglobulin mRNA in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2003;13:867-72.
44. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L et al. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:33-9.

#### ABRÉVIATIONS

ARNm	: acide ribonucléique messenger
ARNm-Tg	: acide ribonucléique messenger de la thyroglobuline
BRCA	: breast cancer
CDT	: cancer différencié de la thyroïde
PCR	: amplification en chaîne polymérase
RT	: transcription inverse
Tg	: thyroglobuline
TgAB	: anticorps anti-thyroglobuline
TSH	: hormone thyroïdienne

## UTILISATION DE LA CYSTATINE C DANS L'ÉVALUATION DU TAUX DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE CHEZ LES ENFANTS.

Nathalie Lepage

Directrice du laboratoire de biochimie clinique  
Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario  
401 Smyth Road, Ottawa, Canada  
K1H 8L1  
Professeure adjointe  
Département de pathologie et médecine de laboratoire  
Université d'Ottawa.

Ce texte est inspiré d'un document du même auteur paru dans *The Monitor, The Pediatric and Maternal-Fetal Division Newsletter, American Association for Clinical Chemistry (AACC) 2003;21(3):3-4.*

Il est important de diagnostiquer les problèmes et/ou les atteintes de la fonction rénale puisque les maladies rénales sont relativement fréquentes, même chez les enfants, et que les patients peuvent être asymptomatiques. Dans certains cas, les patients demeurent asymptomatiques jusqu'à très tard dans la progression de la maladie. La mesure du taux de filtration glomérulaire (TFG) est nécessaire pour évaluer la présence, la sévérité et la progression de la maladie rénale.

### MESURE DU TAUX DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (TFG)

La méthode de référence pour la détermination du TFG est l'évaluation de la clairance de substances exogènes radioactives. Elle consiste en l'injection au temps 0 d'une substance exogène marquée suivie d'une mesure de cette substance dans des échantillons sanguins prélevés post 2, 3 et 4 heures. Toutefois, l'utilisation de ces substances est associée à des inconvénients d'ordre pratique. Elle nécessite l'administration de substances radioactives et les méthodes de mesure sont longues, techniquement ardues et coûteuses. Tous ces facteurs rendent l'utilisation de substances exogènes et leurs techniques d'analyse incompatibles avec un suivi de routine du TFG. Le dosage de substances sanguines endogènes, telle que la créatinine, pour la mesure du TFG est pratique courante dans les laboratoires cliniques. Malgré son utilisation répandue comme marqueur de TFG dans la population pédiatrique, la mesure de la clairance de la créatinine est associée à plusieurs inconvénients d'ordre clinique et analytique puisqu'il est connu que la concentration sérique de la créatinine varie en fonction de l'âge, du sexe et de la masse musculaire.

### MESURE DU TFG AVEC LA CYSTATINE C (CysC)

La recherche de meilleurs marqueurs de TFG s'est concentrée sur la cystatine C (CysC), une protéine de faible masse moléculaire, non glycosylée, composée de 120 acides aminés et produite de façon constitutive par toutes les cellules nucléées. La CysC est un membre de la superfamille des inhibiteurs de protéase à cystine dont elle est considérée comme étant l'inhibiteur le plus important (1). Ses principales caractéristiques sont d'être librement filtrée par le glomérule, de ne pas être réabsorbée ni sécrétée et d'être catabolisée par les cellules tubulaires rénales. La concentration

sérique de CysC est de plus indépendante de l'âge, du sexe et de la masse musculaire (2). Les méthodes de dosage les plus utilisées pour sa mesure sont la turbidimétrie (commercialisée par Dako) et la néphélométrie (commercialisée par Dade Behring). Il n'y a pas de phénomène de prozone et les niveaux de CysC ne sont pas influencés par des facteurs analytiques ou endogènes tels que l'hémolyse, la bilirubinémie, la lipémie, les paraprotéines ou les corps cétoniques (1,3). Dans mon laboratoire, nous utilisons une méthode néphélométrique (N-Latex Cystatin C, Dade Behring) automatisée (Behring BN ProSpec). L'imprécision intéressante (coefficient de variation, CV) est de 3,2 % à une concentration de 1,49 mg/L. Les CV publiés pour les analyses turbidimétriques varient entre 2 % et 8 % alors qu'ils varient de 2 % à 11 % et sont généralement inférieurs à 6 % pour les tests néphélométriques (1,3).

### VALEURS DE RÉFÉRENCE DE LA CysC

Les valeurs de référence de la CysC sérique sont stables de 0,51 à 0,92 mg/L à partir de trois mois jusqu'à 70 ans. Toutefois, les niveaux de CysC sont plus élevés avant l'âge de trois mois. Les valeurs de référence publiées pour les nouveau-nés de un à trois jours de vie sont de 1,64 à 2,59 mg/L et sont encore plus élevées chez les prématurés (3,4).

### VARIABILITÉ BIOLOGIQUE DE LA CRÉATININE ET DE LA CysC

La variabilité interindividuelle compte pour 93 % et la variabilité intra-individuelle pour 7 % de la variabilité biologique totale de la créatinine sérique (5). La différence marquée entre les sujets se reflète dans les valeurs de référence étendues de la créatinine. Ainsi, la concentration de créatinine sérique est stable chez un individu donné mais varie de façon marquée d'un individu à l'autre. Pour dépasser la limite supérieure des valeurs de référence, certaines personnes dont la concentration de créatinine se situe normalement dans les valeurs les plus élevées ne nécessitent qu'une faible augmentation. Alors que des individus qui affichent normalement une concentration de créatinine basse devront subir une augmentation substantielle de cette concentration avant de franchir le seuil des valeurs de référence. La grande variabilité interindividuelle de la créatinine sérique explique pourquoi des

patients ayant une atteinte rénale légère ou modérée ont souvent des concentrations de créatinine sérique à l'intérieur des valeurs de référence.

La variabilité interindividuelle représente 25 % et la variabilité intra-individuelle 75 % de la variabilité biologique totale de la cystatine C (5). Les valeurs observées chez chaque sujet sont plus près des valeurs de référence de tous les individus. La limite supérieure des valeurs de référence se situe à moins de 4 écarts-types de la valeur médiane des individus en santé. Ainsi, les augmentations de concentrations de CysC à l'extérieur de la variation intra-individuelle ont une plus grande probabilité d'être évaluées comme étant à l'extérieur des valeurs de référence de la population (5). Cependant l'utilisation de la CysC comme marqueur de TFG n'a été évaluée que dans des études ponctuelles. L'impact de la variabilité intra-individuelle de la CysC dans le suivi à long terme et dans la prédiction et la progression des maladies rénales n'est pas connu.

### **PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA CysC COMME MARQUEUR DE TFG**

Les performances diagnostiques de la CysC et de la créatinine sériques, comme marqueurs de TFG, ont été comparées dans une méta-analyse (6) et dans un article de revue (3). Les données de la méta-analyse démontrent que la CysC est statistiquement supérieure à la créatinine sérique comme marqueur de TFG lorsque sont comparés les coefficients de corrélation mesurés versus le TFG obtenu par une méthode de référence avec substance exogène ( $r = 0,816$  pour la CysC et  $r = 0,742$  pour la créatinine,  $p < 0,001$ ) et les surfaces sous les courbes ROC (0,926 pour la CysC et 0,837 pour la créatinine,  $p < 0,001$ ). Les données rapportées par Laterza et al. (3) illustrent aussi la supériorité de la CysC comme marqueur de TFG puisque la CysC possède une meilleure sensibilité pour détecter un TFG réduit et constitue donc un indicateur plus précoce d'insuffisance rénale légère. À partir de toutes les publications utilisées dans cet article de revue, la surface sous les courbes ROC a été estimée à 0,95 pour la CysC et à 0,91 pour la créatinine ( $p = 0,003$ ).

### **PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA CysC CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SPINA BIFIDA**

La comparaison des performances diagnostiques de la CysC et de la créatinine a été faite chez 27 enfants atteints de spina bifida (7). Seule la CysC démontre une corrélation avec le TFG, évalué par scintigraphie rénale avec le marqueur  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA, chez ces patients ( $p = 0,03$ ). Aucune corrélation statistiquement significative ( $p = 0,42$ ) n'a été obtenue entre la créatinine sérique et le TFG ainsi déterminé. Cette observation reflète probablement la grande variation de la morphologie corporelle et de la masse musculaire chez les patients atteints de spina bifida. Il a été démontré que la masse musculaire réduite chez ces patients entraîne un taux de production variable de créatinine (7).

### **CONCLUSION**

Des publications de plus en plus nombreuses démontrent que la CysC est un marqueur endogène prometteur du taux de filtration glomérulaire et ce tout spécialement chez les enfants. Plusieurs études ont démontré la supériorité de sa performance diagnostique

comparée à celle de la créatinine sérique. Un autre avantage de la CysC est sa meilleure sensibilité à détecter précocement les atteintes rénales, car la corrélation entre la CysC et le TFG est meilleure que celle entre la créatinine et le TFG, et ce pour toutes les valeurs de TFG (8). Cette caractéristique pourrait mener à des interventions thérapeutiques plus précoces et potentiellement améliorer le pronostic à long terme chez les patients souffrant de maladies rénales.

Plusieurs questions restent cependant encore sans réponse : l'utilité de la CysC dans le pronostic de la maladie rénale; les facteurs qui font que différents groupes de recherche obtiennent des résultats différents et parfois contradictoires sur l'utilité de la CysC; l'effet de la dialyse sur les niveaux de CysC; l'utilité de la CysC chez des patients atteints de cancer; la détermination du meilleur marqueur pour détecter le rejet aigu en transplantation rénale.

La mesure de la CysC n'est pas encore généralisée dans les laboratoires de biochimie clinique, probablement à cause d'un ensemble de facteurs : le coût des réactifs qui est près de 12 fois supérieur à celui de la créatinine (toutefois cet écart devrait s'amenuiser avec une utilisation accrue de la CysC); le coût d'acquisition des appareils; l'absence de standards internationaux et de programme de contrôle de qualité externe.

Finalement, bien que l'évaluation de la clairance de la CysC sérique puisse servir à estimer le TFG, elle ne donne pas des résultats identiques au TFG obtenu par l'utilisation de marqueurs exogènes. Ainsi, lorsqu'une mesure exacte du TFG est obligatoire, comme dans le contexte de l'établissement de la priorité d'une transplantation rénale, la mesure de la clairance de la CysC ne peut pas remplacer l'utilisation d'une méthode de référence.

### **RÉFÉRENCES**

1. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002;39:89-104.
2. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101:875-81.
3. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707.
4. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:125-9.
5. Keevil BG, Kilpatrick E, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998;44:1535-9.
6. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
7. Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, Halton J, Filler G. Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol* 2003;169:2312-5.

8. Dworkin LD. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:551-3.

#### **ABRÉVIATIONS**

CysC : cystatine C  
DTPA : acide diéthylène triamino-pentaacétique  
ROC : receiver operating curve  
99mTc : technétium 99m  
TFG : taux de filtration glomérulaire

**ÉVALUATION DU MÉTABOLISME DES PURINES ET PYRIMIDINES: UNE HISTOIRE DE CAS.**Robert Giguère<sup>1</sup> et Denis Cyr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Biochimiste clinique et <sup>2</sup>biochimiste  
 Département de Génétique Médicale  
 CHUS-Fleurimont  
 3001 12 ième av. Nord  
 Sherbrooke, Qc, Canada, J1H-5N4  
 robert.giguere@usherbrooke.ca

**INTRODUCTION**

Des désordres génétiques du métabolisme des purines et pyrimidines ont d'abord été rapportés en 1954 chez des enfants présentant des calculs rénaux (déficience en adénine phosphorybosyl transférase) puis en 1959 chez d'autres enfants affectés d'une anémie réfractaire (déficience en uridine monophosphate synthétase) (1). Une maladie entraînant une hyperuricémie (goutte) chez des enfants avec déficit neurologique sévère (syndrome de Lesch-Nyhan) a été reconnue en 1967 comme étant due à une déficience en hypoxanthine-guanine phosphorybosyl transférase (1). Le nombre de déficits enzymatiques connus est aujourd'hui de 23 dont 12 conduisent à des problèmes cliniques sévères.

Ces désordres peuvent être difficiles à diagnostiquer parce que tous les systèmes : immunologique, hématologique ou neurologique peuvent être affectés à des degrés divers. La fonction rénale peut aussi être touchée à cause de l'extrême insolubilité des bases puriques. Les patients atteints peuvent présenter un spectre très complexe de symptômes (Tableau 1) s'échelonnant de la naissance à l'âge adulte et pouvant aller jusqu'à une mort précoce (2). Les progrès récents de la recherche et de la technologie ont ouvert un vaste champ à l'investigation clinique. Ces maladies peuvent être détectées par l'analyse des métabolites dans les liquides physiologiques et plus spécialement l'urine. Le diagnostic peut être difficile à établir dû à l'hétérogénéité génétique et aux interférences pouvant provenir de la diète ou de la médication.

L'analyse des purines et pyrimidines permet de compléter l'évaluation métabolique des petites molécules. Contrairement aux maladies métaboliques reliées aux acides organiques, aux acides aminés ou aux acides gras à très longues chaînes (3,4), les troubles propres au métabolisme des purines et pyrimidines ont été décrits plus récemment et sont encore peu connus au niveau clinique et au niveau des laboratoires de biochimie clinique avec pour conséquence que ces maladies sont encore souvent sous-diagnostiquées.

**MÉTABOLISME DES PURINES**

Les nucléotides puriques sont des constituants cellulaires essentiels. Ils interviennent dans le transport énergétique, la régulation métabolique et la synthèse des acides nucléiques, ADN et ARN. Le métabolisme des purines (Figure 1) peut être divisé en trois voies (5,6) :

- La voie de biosynthèse commence par la synthèse du phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP), à partir du ribose 5-phosphate, puis de l'inosine monophosphate (IMP). À partir de l'IMP, l'adénosine monophosphate (AMP), le guanosine monophosphate (GMP) et les autres nucléotides puriques sont formés. Les désoxyribonucléotides sont formés au niveau des diphosphates (GDP et ADP).
- La voie catabolique part du GMP, de l'IMP et de l'AMP et aboutit à l'acide urique, un composé peu soluble qui tend à cristalliser quand sa concentration plasmatique dépasse un seuil d'environ 470 µmol/L.
- La voie de récupération utilise les bases puriques : guanine, hypoxanthine et adénine provenant soit de l'alimentation soit de la voie catabolique et les reconvertit en GMP, IMP et AMP respectivement.

**MÉTABOLISME DES PYRIMIDINES**

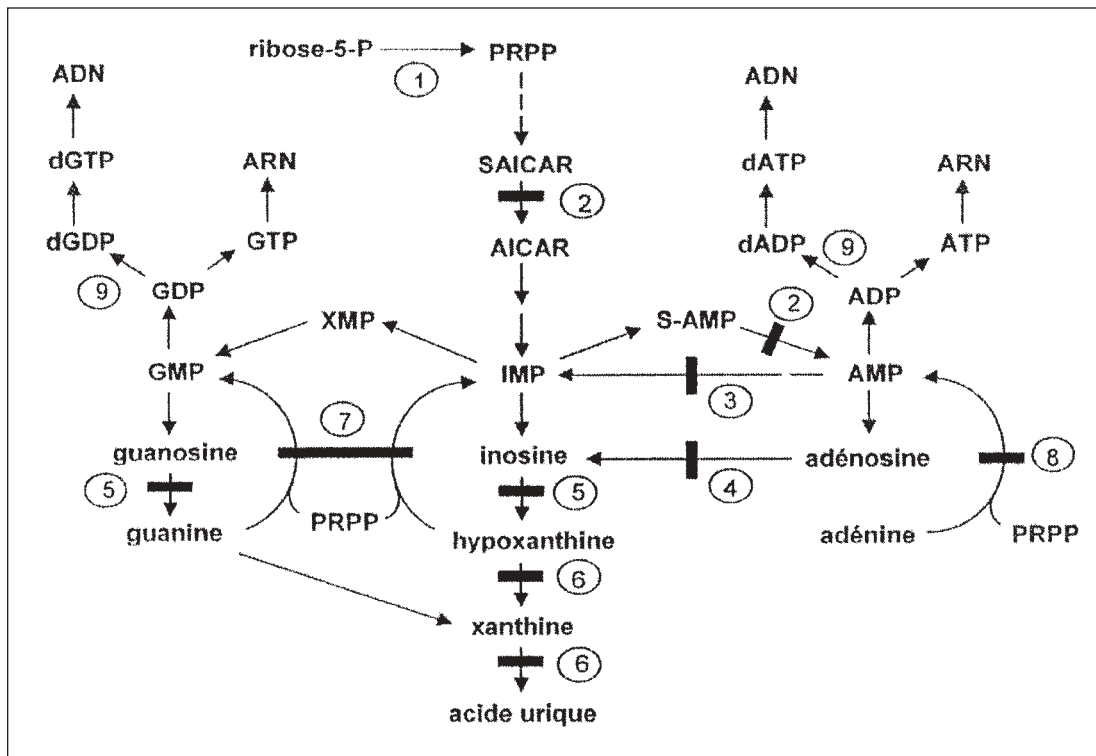
Le métabolisme des nucléotides pyrimidiques (Figure 2) peut aussi être divisé en trois voies (5,6) :

- La voie de biosynthèse commence avec la synthèse du carbamylphosphate catalysée par la carbamylphosphate synthétase (CPS-II) cytosolique qui est différente de la CPS-I mitochondriale laquelle catalyse la première étape du métabolisme de l'urée. L'étape suivante est la synthèse de l'uridine monophosphate (UMP), de la cytidine monophosphate (CMP) et de la thymidine monophosphate (TMP).
- La voie catabolique commence par les CMP, UMP et TMP et produit la β-alanine et le β-aminoisobutyrate lesquels sont convertis en intermédiaires du cycle de l'acide citrique.
- La voie de récupération convertit les nucléosides pyrimidiques cytidine, uridine et thymidine en leurs nucléotides correspondants.

**ANALYSE DES PURINES ET PYRIMIDINES**

Dans l'évaluation métabolique des petites molécules, les tests les mieux établis sont l'analyse des acides aminés par chromatographie sur échangeur d'ions, l'analyse des acides organiques par chromatographie gazeuse avec détecteur de

**Figure 1**  
Métabolisme des purines



ADP : adénosine diphosphate; AICAR : aminoimidazole carboxamide ribotide; GDP : guanosine diphosphate; GMP : guanosine monophosphate; GTP : guanosine triphosphate; IMP : inosine monophosphate; PRPP : phosphoribosyl pyrophosphate; S-AMP : succinyladénosine monophosphate; SAICAR : succinylaminoimidazole carboxamide ribotide; XMP : xanthosine monophosphate.  
1 : PRPP synthétase; 2 : adénylsuccinase; 3 : AMP désaminase; 4 : adénosine désaminase; 5 : purine nucléoside phosphorylase; 6 : xanthine oxydase ; 7 : hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase ; 8 : adénine phosphoribosyl transférase ; 9 : ribonucléotide réductase. Les déficiences enzymatiques sont indiquées par les traits sur les flèches.

Adaptée de Fernandez J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. Edit. Springer 2000;355-68.

masse et l'analyse des acylcarnitines par chromatographie liquide avec détecteur de masse. Afin de compléter l'évaluation métabolique génétique, il est important d'ajouter l'analyse des purines et pyrimidines. L'utilisation de la chromatographie liquide à haute pression couplée avec un détecteur UV à longueur d'ondes multiples offre une technique d'analyse précise, fiable et sensible (7). Cet appareil doté d'une grande flexibilité permet d'optimiser la résolution grâce au paramétrage de la phase mobile, du gradient de tampon, de la longueur et de la température de la colonne.

La préparation de l'échantillon est rapide : 100 µL d'urine diluée dans la phase mobile est injectée directement sur la colonne ne nécessitant aucune transformation chimique avant l'injection. Le temps d'analyse est très acceptable, soit 30 minutes. Cette technique permet de doser 17 molécules en utilisant un ratio UV de 280/254 nm ( 306 nm pour le 2,8-dihydroxyadénine) ce qui nous donne une identification précise en utilisant une simple miction urinaire (Figure 3).

L'analyse des métabolites des purines et pyrimidines nous offre la possibilité de détecter plus de onze désordres héréditaires (Tableau 1). Ces maladies peuvent être détectées par l'analyse de

l'urine et confirmées par le dosage de l'enzyme déficiente correspondante ou l'analyse de l'ADN.

Chaque laboratoire offrant ces analyses doit établir ses propres valeurs de référence basées sur l'âge. L'expression des résultats par rapport à la concentration de créatinine permet l'analyse d'une simple miction urinaire. Chaque maladie offre un profil distinct facile à interpréter. Cette analyse donne une orientation diagnostique basée sur l'excrétion des différents marqueurs et sur les renseignements cliniques et biochimiques.

Depuis l'introduction de l'analyse des purines et pyrimidines dans notre laboratoire à la fin de 1998, nous avons effectué plus de 1000 dosages. Ceux-ci nous ont permis de détecter 9 cas de déficience :

- 1 cas de déficience en cofacteur molybdène
- 1 cas de déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase
- 1 cas de xanthinurie héréditaire
- 6 cas de déficience en APRT

GEM Premier 3000, avec iQM™

# La Révolution du Contrôle de la Qualité



NOUVEAU!

iQM INTELLIGENT QUALITY MANAGEMENT

"A new standard for the future of QC."

James Westgard, PhD Professor,  
Pathology and Laboratory Medicine,  
University of Wisconsin and developer  
of "Westgard Rules."

pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>

Ca<sup>++</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>

Glucose, Lactate

Hct

CO-Ox\*

Cit PT, PT, APTT, ACT, ACT-LR\*\*



Votre connexion au contrôle de qualité continu, en temps réel

IL GEM Premier 3000 bénéficie maintenant d'iQM (*Intelligent Quality Management*) contrôlant la qualité automatiquement et continuellement, remplaçant ainsi l'utilisation des CQ conventionnels. iQM est un système interne qui vérifie la qualité en temps réel 24 heures par jour. Les erreurs pouvant être causées par les micro caillots et les substances interférentes, sont automatiquement détectées, corrigées et documentées sans intervention humaine. iQM contribue à assurer la qualité des résultats, à améliorer les soins aux patients, à récupérer du temps technique et à réduire les coûts. De plus, IL GEM Premier 3000 offre beaucoup d'autres avantages dont la standardisation des analyses des gaz sanguins en laboratoire ou sur les unités de soins.

**N'attendez plus et contactez votre représentant au 1-800-552-2025 poste 6052 ou visitez-nous à [www.ilus.com](http://www.ilus.com)**

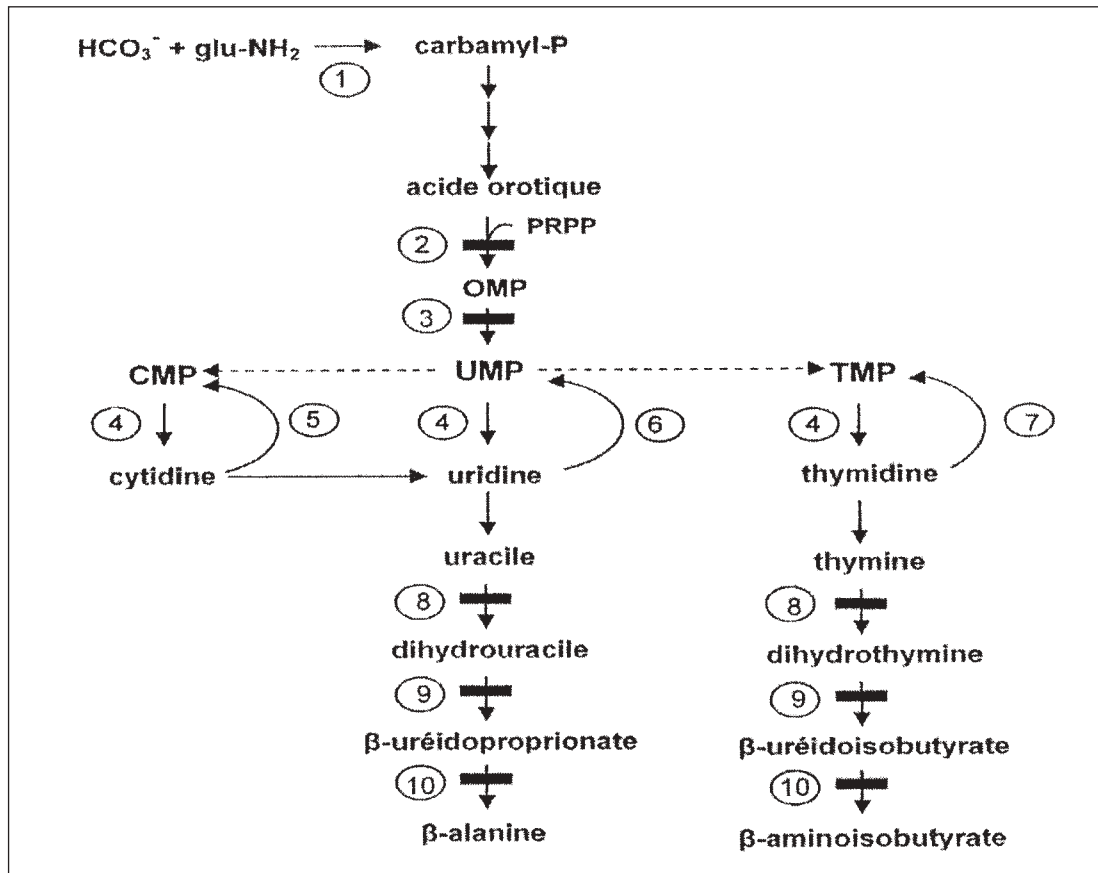


Innovation. Leadership. Commitment.

GEM is a registered trademark and iQM, OPL, and PCL are trademarks of IL. ©2003 Instrumentation Laboratory  
\*with the optional GEM OPL™ CO-Oximeter module \*\*with the optional GEM PCL Plus Coagulation module



**Figure 2**  
Métabolisme des pyrimidines



CMP : cytidine monophosphate; glu-NH<sub>2</sub> : glutamine; OMP : orotidine monophosphate; PRPP : phosphoribosyl pyrophosphate; TMP : thymidine monophosphate; UMP : uridine monophosphate; 1 : carbamylphosphate synthétase II; 2 : orotate phosphoribosyl transférase; 3 : orotidine décarboxylase; 4 : pyrimidine (cytosolique) 5'-nucléotidase; 5 : cytidine kinase; 6 : uridine kinase; 7 : thymidine kinase; 8 : dihydropyrimidine déshydrogénase; 9 : dihydropyrimidinase; 10 : uréidopropionase. Les déficiences enzymatiques sont indiquées par les traits sur les flèches.

Adaptée de Fernandez J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. Edit. Springer 2000;355-68.

Les désordres héréditaires reliés au métabolisme des purines et pyrimidines conduisent à des maladies aux impacts cliniques sévères. Malheureusement on ne dispose d'un traitement que pour très peu de ces maladies. La déficience en APRT et les hyperuricémies sont traitées avec l'allopurinol alors que l'acidurie orotique héréditaire est traitée avec l'uridine (8). Cependant, le diagnostic de ces maladies demeure très important que ce soit pour l'avancement scientifique ou pour le conseil génétique des familles affectées.

Ces analyses représentent un outil indispensable dans l'évaluation métabolique tant au niveau prénatal, que néonatal ou adulte. Nous en ferons la démonstration dans une histoire de cas.

### HISTOIRE DE CAS

#### Déficience en APRT

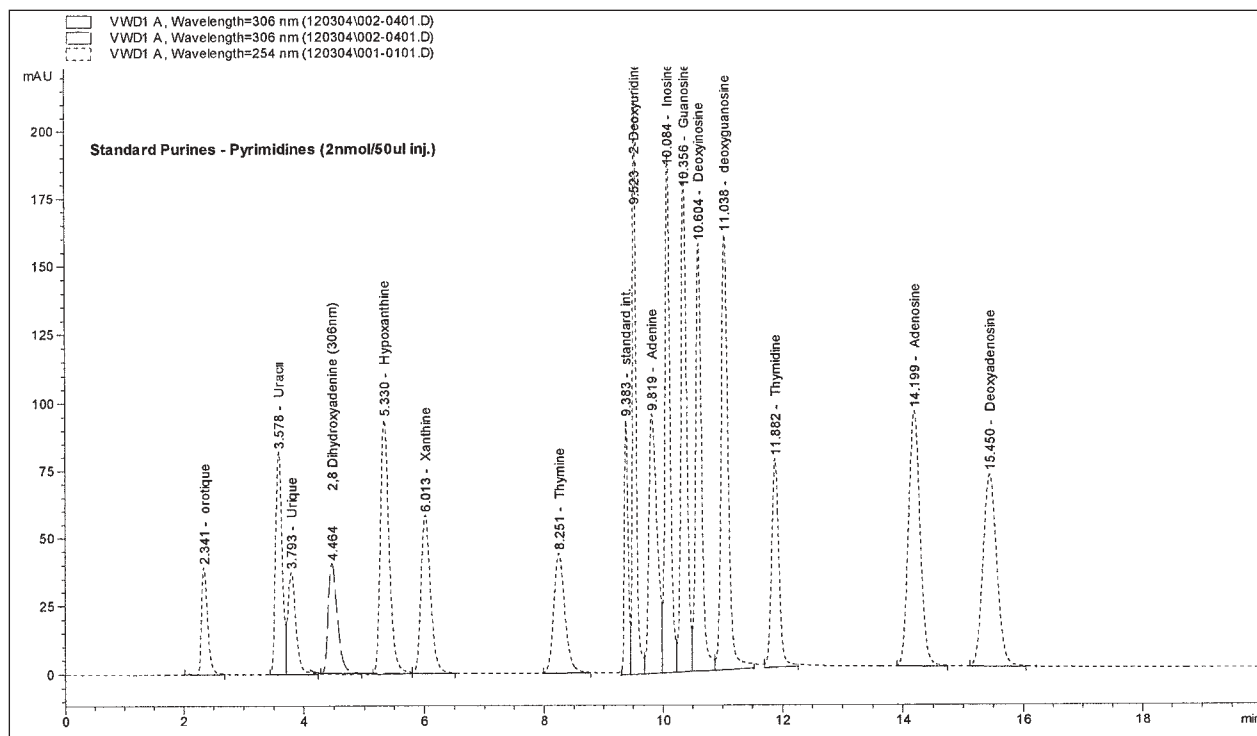
Un patient de 50 ans est suivi pour des problèmes rénaux chroniques sévères. Il a une histoire de lithiases rénales récurrentes (5 à 6 épisodes, dont le premier à l'âge de 2 ans). Une biopsie rénale, au moment de sa dernière hospitalisation, démontre une néphrite interstitielle chronique. Des cristaux sont observés mais leur nature exacte n'est pas précisée. Toutefois la

possibilité de cristaux d'oxalate est mentionnée.

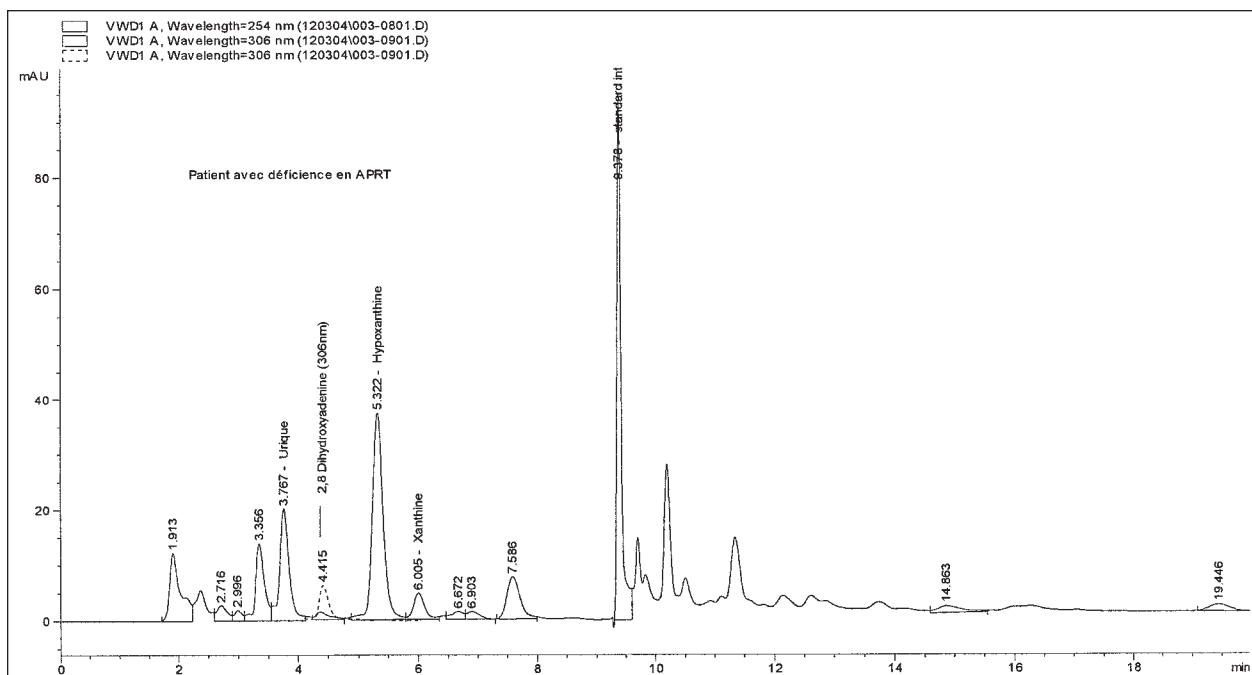
L'insuffisance rénale chronique de ce patient a d'abord été traitée par hémodialyse. Puis il a subi une première transplantation rénale à 40 ans, laquelle a échoué due à des complications vasculaires et infectieuses. Il a subi par la suite une seconde transplantation avec plus de succès, mais cinq ans plus tard, une biopsie rénale démontre encore la présence d'une néphrite interstitielle chronique avec présence de cristaux. Sa fonction rénale continue à se détériorer et il doit être remis sur l'hémodialyse.

Dans les cas de lithiase, il est difficile de distinguer par microscopie les cristaux d'oxalate, d'urate et de 2,8-dihydroxyadénine (marqueur de l'activité APRT) à moins d'utiliser l'analyse à l'infrarouge. Le diagnostic le plus probable pour ce cas était une hyperoxalurie primaire même si l'histoire clinique n'était pas typique. Une biopsie du foie fut pratiquée pour confirmer ce diagnostic. La biopsie démontra un niveau normal d'alanine glyoxalate aminotransférase ce qui excluait le diagnostic d'hyperoxalurie I. L'hyperoxalurie II fut exclue par l'absence d'acide glycérique dans l'urine.

**Figure 3**  
Chromatogramme d'analyse des standards de purines et pyrimidines.



**Figure 4**  
Chromatogramme d'analyse urinaire du patient APRT montrant une augmentation de 2-8-dihydroxyadénine.



Pour compléter l'évaluation, une analyse des purines et pyrimidines dans l'urine fut demandée. Une augmentation du 2,8-dihydroxyadénine orienta le diagnostic vers une déficience en APRT (Figure 4).

La mesure d'une activité enzymatique sanguine très faible d'APRT est venue confirmer définitivement le diagnostic (9). L'âge du patient au moment du diagnostic (50 ans) et ses problèmes rénaux

très sévères ont eu comme conséquence que le traitement à l'allopurinol n'a pas été très efficace, d'où l'importance de poser un diagnostic précoce et définitif pour ce type de désordre avant l'apparition de symptômes cliniques trop sévères. De plus, la possibilité d'investiguer tous les membres de la famille et d'entreprendre un traitement à l'allopurinol chez les sujets atteints avant l'installation d'une insuffisance rénale représente un autre avantage important de l'établissement d'un diagnostic définitif.

**Tableau 1**

Les troubles héréditaires du métabolisme des purines et pyrimidines pouvant être diagnostiqués par l'analyse urinaire.

Enzymes déficientes	Métabolites	Symptômes
Adénine phosphoribosyl transférase (APRT)	Adénine ↑ 2-8 DHA ↑	Insuffisance rénale sévère
Adénosine désaminase (ADA)	Désoxyadénosine ↑ Adénosine ↑ (parfois)	Immunodéficience sévère
Purine nucléoside phosphorylase (PNP)	Acide urique ↓ Désoxyinosine ↑ Désoxyguanosine ↑ Inosine et guanosine ↑	Retard de développement, immunodéficience, diplégie, déficit neurologique
Xanthine oxydase (XOD) (XDH, xanthinurie héréditaire)	Xanthine ↑ Hypoxanthine ↑ Acide urique ↓	Crises néonatales, insuffisance rénale, myopathie, atrophie cérébrale
Carence en cofacteur molybdène	Hypoxanthine ↑ Acide urique ↓	Crises néonatales, épilepsie, déficit neurologique
Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT, Lesch-Nyhan)	Hypoxanthine ↑ Acide urique ↑	Goutte, insuffisance rénale, déficit neurologique, automutilation
Superactivité de la phosphoribosyl pyrophosphate synthétase (PRPS superactivité)	Acide urique ↑ Hypoxanthine ↑	Retard de développement, goutte, dysmorphie, surdité
Adénylosuccinase (adénylosuccinate lyase)	Succinyladénosine (semi-quantitatif) ↑	Retard psychomoteur, épilepsie, autisme
Uridine monophosphate synthétase (UMPS)	Acide orotique ↑	Anémie, retard de croissance, immunodéficience
Ornithine transcarbamylase (OTC)	Acide orotique ↑	Hyperammoniémie, troubles neurologiques
Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)	Uracil ↑ Thymine ↑	Microcéphalie, épilepsie, autisme

## RÉFÉRENCES

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vallée D. The metabolic of inherited diseases. Édit. Mcgraw-Hill, N.Y. Vol. II (part 7) 1995:1655-65.
2. Giguère R, Cyr D, Auray-Blais C, Lemieux B. Étude sur l'évaluation métabolique des purines, pyrimidines et nucléotides. Les Journées de génétique 1998;12.
3. Cyr D, Giguère R, Lemieux B. Les organo-acidopathies : des maladies métaboliques nées de l'évolution technologique. Le Clinicien 1995;10:149-59.
4. Cyr D, Giguère R, Lemieux B. Les maladies peroxysomiales : présentation clinique et biochimique. Le Clinicien 1995;10:145-52.
5. Fernandez J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. Edit. Springer 2000;355-68.
6. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Edit. Springer 2003:445-66.
7. Cyr D, Giguère R, Lemieux B. Des anomalies génétiques sous-diagnostiquées. Le Clinicien 2002;août:69-77.
8. Webster DR, Becroft DM, Van Gennip AH, et al. Hereditary orotic aciduria and other disorders of pyrimidine metabolism. Dans: The metabolic and molecular bases of inherited diseases. Edit. Mcgraw-Hill 2001:2663-68.
9. Gagné ER, Deland E, Daudon M, Noël LH, Nawar T. Chronic renal failure secondary to 2,8-dihydroxyadenine deposition: the first report of recurrence in a kidney transplant. Amer J Kidney Dis 1994;24:104-7.

## ABRÉVIATIONS

- ADN : acide désoxyribonucléique  
 ADP : adénosine-5'-diphosphate  
 AMP : adénosine-5'-monophosphate  
 APRT : adénine phosphoribosyl transférase  
 ARN : acide ribonucléique  
 CPS : carbamylphosphate synthétase  
 CMP : cytidine-5'-monophosphate  
 DHA : dihydroxyadénine  
 GDP : guanosine-5'-diphosphate  
 GMP : guanosine-5'-monophosphate  
 IMP : inosine-5'-monophosphate  
 PRPP : phosphoribosyl pyrophosphate  
 TMP : thymidine-5'-monophosphate  
 UMP : uridine-5'-monophosphate

## LE MITOTANE

Le mitotane ou dichloro-1,1(chloro-2 phényl)-2(chloro-4 phényl)-2 éthane est utilisé comme agent antinéoplasique oral dans le traitement des carcinomes surrenaux inopérables. Son utilisation a aussi été rapportée dans le traitement du syndrome de Cushing. Le mitotane est aussi connu sous l'abréviation o,p'-DDD et est commercialisé sous le nom de Lysodren<sup>®</sup> (Bristol).

Même si le mitotane semble métabolisé en plusieurs produits, un seul métabolite apparaîtrait dans le plasma en plus de la drogue mère. Le mitotane n'est pas excrété dans les urines et les quantités retrouvées dans les fèces représenteraient la fraction non absorbée du médicament (1). En fait, c'est un dérivé de l'insecticide dichloro-diphényle-dichloroéthane reconnu pour ses effets adrénotoxiques étant capable de bloquer la synthèse du cortisol en inhibant la 11 $\beta$ -hydroxylation et le clivage des chaînes du cholestérol. Ces propriétés ont conduit à l'utilisation du mitotane dans le traitement des cancers du cortex surrénalien.

Après un enthousiasme initial évident dans la littérature, les effets toxiques du mitotane sont apparus ainsi que des doutes sur son utilité à augmenter la survie des patients. La toxicité du mitotane est la limitation majeure à son utilisation. À des doses de 6 à 10 g/jour, il a des effets secondaires sur les systèmes gastro-intestinal et neurologique résultant en une faible fidélité des patients à suivre leur régime médicamenteux. Des concentrations sériques minimales de 14  $\mu$ g/mL se sont avérées nécessaires pour bénéficier de l'action thérapeutique du mitotane alors qu'un seuil de 20  $\mu$ g/mL est considéré toxique.

La pharmacocinétique du mitotane se caractérise par une accumulation dans le tissu adipeux produisant des concentrations circulantes faibles. Il semblerait exister une relation semilogarithmique entre la concentration plasmatique et la concentration tissulaire ce qui expliquerait l'étroitesse des niveaux thérapeutiques et le besoin de suivre la thérapie par des dosages plasmatiques ou sériques.

La tendance actuelle serait vers l'utilisation d'une faible dose quotidienne de 2 à 3 g/jour tout en suivant les concentrations plasmatiques. Lorsque les concentrations atteignent la zone thérapeutique (14 à 20  $\mu$ g/mL), la dose est diminuée afin d'éviter la toxicité. Après initiation du traitement, une augmentation progressive de la concentration plasmatique est observée, celle-ci étant en relation directe avec la dose de mitotane. Les seuils thérapeutiques ne sont atteints que 3 à 5 mois après le début du traitement. La dose est alors réduite et le traitement peut s'échelonner sur une période totale de 8 à 40 mois. Le protocole recommandé consiste donc dans des doses de 3 g/jour pour 3 à 4 mois. Des dosages sanguins sont alors effectués et la posologie ajustée en fonction des concentrations sériques ou plasmatiques (2).

Le dosage du mitotane se fait par chromatographie en phase gazeuse (1-4) ou chromatographie liquide haute pression (5) et est donc réservé aux laboratoires dotés de ces équipements spécialisés. Cependant, à cause de la sensibilité des détecteurs utilisés et des concentrations de l'ordre du  $\mu$ g/mL, l'extraction des

liquides biologiques est simple. En chromatographie en phase gazeuse, un détecteur à capture d'électrons s'avère utile (1) mais un détecteur par spectrométrie de masse est préférable (4). J'ai utilisé une méthode par GCMS qui nécessite l'extraction de 50  $\mu$ L de sérum ou de plasma dans 2 mL de n-heptane suivie de l'injection directe de la phase heptane dans le GCMS. La détection par ion sélectif à 235 m/z fait disparaître tous les pics du chromatogramme qui ne sont pas du mitotane ou le standard interne, le p,p'-DDD.

La fréquence des dosages requis chez les patients est faible si bien que le suivi des concentrations de cet agent antinéoplasique nécessite très peu de travail de laboratoire. Ces dosages fournissent une information thérapeutique précieuse qui permet d'éviter des effets indésirables aux patients et d'assurer l'efficacité du traitement.

Bernard Vinet Ph.D., CSPQ, FACBC  
Professeur titulaire de clinique  
Département de biochimie  
CHUM-Hôpital Notre-Dame  
1560 Sherbrooke Est,  
Montréal, Qc  
Canada  
H2L 4M1

## RÉFÉRENCES

1. Benecke R, Vetter B, De Zeeuw RA. Rapid micromethod for the analysis of mitotane and its metabolite in plasma by gas chromatography with electron-capture detection. *J Chromatogr* 1987;417:287-94.
2. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V et al. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2234-8.
3. Moolenaar AJ, Niewint JW, Oei IT. Estimation of o,p'-DDD in plasma by gas-liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1977;76:213-8.
4. Inouye M, Mio T, Sumino K. Use of GC/MS/SIM for rapid determination of plasma levels of o,p'-DDD, o,p'-DDE and o,p'-DDA. *Clin Chim Acta* 1987;170:305-14.
5. Andersen A, Kasperlik-Zaluska AA, Warren DJ. Determination of mitotane (o,p-DDD) and its metabolites o,p-DDA and o,p-DDE in plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1999;21:355-9.

**POISSON D'AVRIL!**

Le mois d'avril débutant avec le traditionnel « poisson d'avril! », j'ai pensé débiter ma chronique de ce numéro d'avril 2004 en partageant avec vous certaines notions sur les acides gras oméga-3 dont certains poissons constituent la principale source alimentaire. En plus de l'intérêt circonstanciel, ce sujet présente un intérêt clinique puisque plusieurs études prospectives ont démontré que l'ingestion de ces acides gras réduit la mortalité due à la maladie coronarienne chez les populations à risque. Dans les circonstances, il était essentiel que nous en discutions puisqu'il s'agit d'acides gras essentiels...

Tout biochimiste que nous sommes, nous savons ou avons appris que les acides gras sont soit saturés ou insaturés et que les acides gras insaturés peuvent être monoinsaturés (présence d'une seule liaison double carbone-carbone) ou polyinsaturés (présence de plus d'une liaison double). Nous savons également que les acides gras saturés sont néfastes pour la santé cardiovasculaire et se retrouvent dans les graisses animales comme le beurre et le lard. Quant aux acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés, ils sont bénéfiques pour la santé comme nous le rappelent régulièrement les publicités de l'industrie alimentaire. Les règles de la nomenclature physiologique des acides gras, dite nomenclature oméga, font en sorte que le nombre oméga (le 3 de oméga-3) réfère à la position de la première liaison double carbone-carbone à partir de l'extrémité méthyle de la molécule. Dans la nomenclature chimique, le carbone le plus éloigné de l'extrémité carboxylique (donc l'extrémité méthyle) est désigné comme étant le carbone oméga. Au cours de l'évolution des espèces, les mammifères ont perdu les enzymes nécessaires pour créer des liaisons doubles au-delà du carbone 9 calculé à partir de l'extrémité carboxylique de la molécule, d'où la notion d'acides gras essentiels.

Chez l'humain, la biosynthèse des acides gras, à partir de l'acétyl CoA qui provient principalement de l'excédent des glucides ingérés, mène à l'acide palmitique, un acide gras saturé constitué de 16 atomes de carbone. Le palmitate ainsi synthétisé peut subir un allongement de la chaîne carbonée de même qu'une modification de son degré de saturation (toutefois dans les limites de la capacité enzymatique des mammifères) afin de satisfaire aux besoins variés en acides gras de l'organisme, notamment au niveau des structures membranaires.

Dans l'édition du 3 janvier 2004 du *British Medical Journal*, Din et al. (BMJ 2004;7430:30-5) résumant bien, dans leur article de synthèse, l'état actuel des connaissances cliniques sur les acides gras oméga-3. Cet article est disponible au lien électronique suivant : <http://bmj.bmjournals.com/>. Je vous en résume aujourd'hui les principaux éléments.

Réglons rapidement le cas des acides gras monoinsaturés qui sont des acides gras oméga-9, donc non essentiels, et que l'on retrouve principalement dans l'huile d'olive, les avocats, les arachides et les amandes.

Les acides gras essentiels sont les acides gras oméga-3 et oméga-6. Ce sont des acides gras polyinsaturés constitués de 18 atomes de carbone. Le principal acide gras oméga-6 est l'acide linoélique dont les huiles végétales (maïs, carthame et tournesol) sont la principale source dans la diète occidentale. L'apport en oméga-6 est relativement abondant. Cependant l'humain est

incapable de convertir les acides gras oméga-6 en oméga-3. Ceux-ci doivent donc provenir d'une source alimentaire distincte, essentiellement marine.

On distingue trois principaux acides gras oméga-3 : l'acide  $\alpha$ -linoléique (que certaines plantes peuvent synthétiser à partir de l'acide linoléique), l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque. Ces deux derniers acides gras sont ceux qui proviennent obligatoirement de source marine.

Le métabolisme des acides gras oméga-6 produit des molécules pro-inflammatoires (p.ex. la thromboxane  $A_2$ ) alors que celui des acides gras oméga-3 produit des métabolites anti-inflammatoires (p.ex. la thromboxane  $A_3$  et la prostaglandine  $E_3$ ).

La découverte d'une relation entre les acides gras oméga-3 et la maladie coronarienne remonte à 1975 suite à une observation danoise faite chez les Inuits du Groenland à l'effet que ces derniers présentaient un faible taux de mortalité coronarienne malgré une diète riche en gras, gras provenant principalement de produits marins. Depuis cette première observation, onze études prospectives ont démontré que la consommation de poissons s'accompagnait d'une diminution de la mortalité due à la maladie coronarienne chez les individus à risque.

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer cet effet bénéfique des acides gras oméga-3 : une action anti-arythmique, antithrombotique ou anti-inflammatoire, un effet de stabilisation de la plaque d'artériosclérose ou d'amélioration de la fonction endothéliale de même qu'une diminution du taux des triglycérides sanguins. Bien que tous ces mécanismes aient été documentés, celui qui conférerait l'effet bénéfique prédominant serait l'action anti-arythmique. Des études additionnelles sont toutefois requises pour confirmer les rôles respectifs de ces mécanismes d'action sur la protection cardiaque provenant des acides gras oméga-3.

En attendant ces études, nous pouvons orienter la conduite à tenir en se basant sur les faits suivants :

- Les poissons qui constituent une bonne source d'acide gras oméga-3 sont le maquereau, le hareng, le thon, le saumon de l'Atlantique, les sardines et la truite. Ils constituent ce que l'on appelle les poissons gras et sont bénéfiques pour la santé dans la mesure où on en consomme de deux à trois portions par semaine.
- La morue et l'églefin sont considérés comme des poissons maigres ne contenant que de faibles quantités d'acides gras oméga-3.

Évidemment, le mode de cuisson influence beaucoup les propriétés ultimes du produit...

**MISE À JOUR (2003) DES LIGNES DIRECTRICES CANADIENNES SUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU DIABÈTE**

L'Association canadienne du diabète publie régulièrement des lignes directrices cliniques sur le diabète. La dernière mise à jour a été publiée en décembre 2003 (*Can J Diabetes* 2003;27 (Suppl 2):S1-S152). Actuellement ces lignes directrices ne sont

disponibles qu'en anglais et peuvent être obtenues au site Internet suivant : <http://www.diabetes.ca>

J'ai parcouru ces nouvelles lignes directrices et vous livre les principales nouveautés qui touchent la biologie clinique ainsi que certains commentaires personnels.

### Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques sont essentiellement les mêmes que ceux des lignes directrices de 1998 à savoir :

- Une glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/L.
- Une glycémie aléatoire  $\geq 11,1$  mmol/L dans la mesure où elle est accompagnée des symptômes classiques du diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée).
- Une glycémie  $\geq 11,1$  mmol/L au temps 2 h d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Rappelons qu'en l'absence d'une hyperglycémie sans équivoque conjuguée à une décompensation aiguë, il faut dans tous les cas procéder à un test de confirmation un autre jour avant d'établir définitivement le diagnostic de diabète.

Les nouvelles lignes directrices réintroduisent le terme « prédiabète » que l'on recommandait d'abandonner en 1998. La justification de cette réintroduction repose sur le fait que ce terme est pratique pour désigner l'élévation marginale de la glycémie à jeun et l'intolérance au glucose qui constituent toutes deux un risque de développer un diabète et de souffrir de ses complications. On doit toutefois se rappeler que ce ne sont pas tous les individus prédiabétiques qui évolueront vers le diabète.

**Tableau 1**

Niveaux de glycémie associés aux dysglycémies.

Dysglycémies	Glycémie à jeun (mmol/L)		Glycémie au temps 2h de l'hyperglycémie provoquée (mmol/L)
Glycémie à jeun marginale	6,1 - 6,9		-
Glycémie à jeun marginale isolée	6,1 - 6,9	et	< 7,8
Intolérance au glucose isolée	< 6,1	et	7,8 - 11,0
Glycémie à jeun marginale associée à une intolérance au glucose	6,1 - 6,9	et	7,8 - 11,0
Diabète	$\geq 7,0$	ou	$\geq 11,1$

Les prédiabétiques ne sont pas à risque de maladie microvasculaire mais le sont de maladie cardiovasculaire surtout dans le contexte du syndrome métabolique.

Les anomalies de la glycémie sont désignées par le terme « dysglycémies » qui englobe les conditions suivantes : élévation marginale de la glycémie à jeun, intolérance au glucose et diabète. L'élévation marginale de la glycémie et l'intolérance au glucose peuvent chacune être isolée ou associée l'une à l'autre. Les niveaux de glycémie utilisés pour le diagnostic des dysglycémies sont indiqués au Tableau 1.

Le diagnostic des dysglycémies autres que le diabète prend toute son importance dans le contexte du syndrome métabolique dont la prévalence aux États-Unis est estimée entre 20 % et 25 % et pour lequel des modifications aux habitudes de vie peuvent provoquer un renversement de la situation susceptible de retarder ou même

de prévenir l'évolution vers le diabète. Les lignes directrices canadiennes recommandent l'utilisation des critères américains (JAMA 2001;285:2486-97) pour le diagnostic du syndrome métabolique :

- Glycémie à jeun  $\geq 6,1$  mmol/L.
- Tension artérielle  $\geq 130/85$  mmHg.
- Triglycéridémie  $\geq 1,7$  mmol/L.
- HDL-cholestérol < 1,0 mmol/L (hommes) ou < 1,3 mmol/L (femmes).
- Circonférence de la taille > 102 cm (hommes) ou > 88 cm (femmes).

Le diagnostic du syndrome métabolique est établi lorsque 3 critères ou plus sont présents.

L'épreuve diagnostique recommandée pour le dépistage du diabète demeure la glycémie plasmatique à jeun (jeûne de 8 heures). Les nouvelles lignes directrices recommandent toutefois de considérer une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale lorsque la valeur de la glycémie plasmatique à jeun se situe entre 5,7 et 6,9 mmol/L et qu'il y a présence de facteurs de risque pour le diabète (> 40 ans, diabète familial, obésité, etc.). En l'absence de facteurs de risque pour le diabète, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée devrait être considérée chez ceux dont la glycémie à jeun se situe entre 6,1 et 6,9 mmol/L. Les facteurs de risque suivants ont été ajoutés : > 40 ans, origine ethnique sud-asiatique, syndrome des ovaires polykystiques, obésité abdominale, acanthosis nigricans et schizophrénie. L'allongement de la liste des facteurs de risque et l'abaissement du seuil déclencheur à 5,7 mmol/L devraient entraîner une augmentation significative du nombre d'épreuves d'hyperglycémie provoquée orale dans

nos laboratoires.

### Cibles du contrôle glycémique

Les épreuves biologiques utilisées pour l'évaluation du contrôle glycémique chez le patient diabétique demeurent les mêmes : hémoglobine glyquée, glycémie à jeun ou préprandiale et glycémie 2 heures après le repas. Les nouvelles lignes directrices utilisent une nouvelle appellation pour désigner l'hémoglobine glyquée (encore désignée à tort hémoglobine glycosylée dans le document) : **A1C**. Aucune justification n'est toutefois donnée pour cette nouvelle terminologie. Les valeurs cibles recommandées sont les suivantes :

- A1C égale ou inférieure à 0,070.
- Glycémie à jeun ou préprandiale entre 4,0 et 7,0 mmol/L.
- Glycémie 2 heures après le repas entre 5,0 et 10,0 mmol/L.

Ces cibles s'appliquent à la majorité des patients diabétiques adultes. L'abaissement de 11 à 10 mmol/L de la cible supérieure de la glycémie postprandiale constitue une modification par rapport aux anciennes (1998) lignes directrices. Les nouvelles lignes directrices proposent également des cibles additionnelles lorsqu'elles peuvent être visées en toute sécurité eu égard à l'hypoglycémie (les nouvelles lignes directrices fixent le seuil de l'hypoglycémie à une glycémie plasmatique  $\leq 4,0$  mmol/L) :

- A1C égales ou inférieures à 0,060.
- Glycémie à jeun ou préprandiale entre 4,0 et 6,0 mmol/L.
- Glycémie postprandiale comprise entre 5,0 et 8,0 mmol/L.

Les cibles de l'A1C sont des valeurs correspondant à la standardisation DCCT dont le maintien est recommandé plutôt que la standardisation IFCC. Cette recommandation est importante dans le contexte où la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC) a approuvé une méthode de référence pour l'hémoglobine glyquée et que de plus en plus les méthodes commerciales offrent le choix entre un étalonnage DCCT ou IFCC. La nouvelle méthode de référence produit des résultats d'HbA<sub>1C</sub> (c'est ainsi que la Fédération internationale continue de désigner l'hémoglobine glyquée...) nettement inférieurs aux équivalents DCCT. Ainsi des valeurs de 0,053 et 0,070 obtenues par la méthode de référence correspondent à des valeurs DCCT de 0,070 et 0,0856 respectivement (*Clin Chem* 2004;50:166-74). Bien que sur le plan analytique les résultats obtenus par la méthode de référence soient incontestablement les plus exacts, l'utilisation clinique de ces résultats exige, pour l'instant du moins, le maintien de la référence au DCCT. L'IFCC a d'ailleurs entrepris des pourparlers avec diverses sociétés vouées au traitement du diabète afin de déterminer les moyens à prendre pour assurer un passage harmonieux et sécuritaire des valeurs DCCT aux valeurs IFCC.

Si l'exactitude de la mesure de l'A1C peut être un sujet de préoccupation, il n'en demeure pas moins que l'imprécision en est un aussi important sinon plus. Un résultat surévalué peut entraîner une intensification inutile de la thérapie et accroître le risque d'hypoglycémie alors qu'un résultat sous-évalué peut empêcher une intensification nécessaire de la thérapie et accroître le risque des complications à long terme d'une hyperglycémie chronique. Pour apprécier la nécessité clinique de l'exactitude et de la précision de la mesure de l'A1C, il faut savoir qu'en plus de la cible thérapeutique de 0,070, les nouvelles lignes directrices recommandent une approche thérapeutique différente selon que l'A1C est  $<$  ou  $\geq$  0,090. Dans cette perspective, je vous rappelle qu'une imprécision inférieure à 3 % devrait nous permettre de fournir des résultats cliniquement fiables.

### Diabète gestationnel

Les lignes directrices de 1998 recommandaient un dépistage du diabète gestationnel chez toutes les femmes enceintes sauf chez celles présentant un risque très faible ( $< 25$  ans, minces, de race blanche et aucun antécédent personnel ou familial).

Des études ultérieures ont toutefois démontré que ce dépistage sélectif conduisait à un sous-diagnostic du diabète de grossesse. Bien que le dépistage, le diagnostic et le traitement du diabète gestationnel constituent encore en 2003 un sujet de controverse, les nouvelles lignes directrices recommandent le dépistage chez toutes les femmes enceintes. Les épreuves biologiques utilisées à cette fin de même que les critères d'interprétation et les cibles du contrôle glycémique demeurent inchangés. Cependant les nouvelles lignes directrices recommandent un dépistage à tous les trimestres de la grossesse chez les femmes qui présentent des facteurs de risque reconnus pour le diabète gestationnel

(antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale, origine ethnique à risque,  $\geq 35$  ans, indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, syndrome des ovaires polykystiques, hirsutisme, acanthosis nigricans et utilisation de corticostéroïdes).

### Néphropathie diabétique

Le dépistage de la néphropathie diabétique repose sur la détermination de la microalbuminurie qui peut être évaluée de trois façons différentes : la concentration d'albumine dans une miction urinaire, la mesure de l'albumine et de la créatinine dans une miction et calcul du rapport albumine/créatinine ou la mesure du taux d'excrétion de l'albumine déterminé à l'aide d'une collecte urinaire chronométrée (nocturne ou 24 heures).

Les lignes directrices de 1998 recommandaient de procéder au dépistage de la microalbuminurie en déterminant le rapport albumine/créatinine dans un échantillon aléatoire d'urine collecté de jour mais les recommandations relatives au traitement de la microalbuminurie reposaient sur des valeurs du taux d'excrétion de l'albumine. Il y avait donc une certaine inconsistance sur la méthode à utiliser pour l'évaluation de la microalbuminurie.

Les lignes directrices 2003, tout en signalant que le taux d'excrétion de l'albumine déterminé à l'aide d'une collecte chronométrée constitue l'étalon-or, recommandent toutefois encore l'utilisation du rapport albumine/créatinine dans un échantillon aléatoire d'urine de jour à cause surtout de sa commodité. La cote de cette recommandation est cependant de catégorie D ce qui signifie qu'elle repose sur un consensus solide du comité d'experts en l'absence de données probantes claires ou lorsque les données probantes sont faibles. La controverse au sujet de l'échantillon à utiliser pour l'évaluation de la microalbuminurie devrait donc persister pendant encore un certain temps et, dans nos laboratoires, nous devrions offrir les deux approches afin de satisfaire le plus grand nombre possible de cliniciens.

Au niveau des recommandations relatives au traitement de l'albuminurie, les lignes directrices 2003 font référence au taux de clairance de la créatinine qui peut, en fonction de son niveau, influencer le choix pharmacologique. Dans ce contexte, les nouvelles lignes directrices recommandent d'estimer la clairance de la créatinine à l'aide d'une formule comme celle de Cockcroft-Gault plutôt qu'à l'aide d'une collecte urinaire de 24 heures. Cette recommandation vise une plus grande commodité sans perte réelle d'exactitude. Je vous rappelle la formule :

$$\text{Clairance de la créatinine (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

Chez l'homme, le résultat doit être multiplié par 1,2.

La valeur de référence est  $> 90$  mL/min.

Il s'agit d'une formule simple qui peut être aisément programmée dans un système informatique de laboratoire.

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

## RÉFLEXIONS ET PRÉCISIONS

La route vers l'accréditation n'est pas vraiment une autoroute. Elle ressemble plutôt à un sentier tortueux parsemé d'embûches et très peu balisé. Même si à peu près tout le monde est à peu près convaincu qu'il faudra bien y arriver un jour, les progrès réels vers un programme d'accréditation sont lents et hésitants.

De plus la concertation entre les différentes instances impliquées est nulle. Par exemple tout dernièrement, l'Ordre professionnel des technologistes médicaux faisait parvenir à ses membres un document intitulé « La qualité dans les laboratoires de biologie médicale, règles normatives ». Bien sûr, on doit se réjouir que d'autres organismes que la SQBC s'intéressent aux normes de qualité mais de là à édicter des règles normatives qui, en principe, régissent la pratique de la technologie médicale, holà! Il serait hautement souhaitable que tous les professionnels du milieu se concertent pour développer des normes communes de qualité applicables aux laboratoires cliniques. Or, s'il y a eu consultation, il n'y a pas eu concertation. Qu'arriverait-il maintenant si les biochimistes et les médecins de laboratoire décidaient d'établir des règles normatives différentes s'adressant plus ou moins aux mêmes activités et aux mêmes personnes? Ridicule? Oui! La mentalité corporatiste, bien vivante au Québec, est fondamentalement basée sur la relation entre un professionnel et son client. On voit bien ici qu'elle devient un anachronisme lorsqu'on essaie de l'appliquer à un laboratoire où tout le travail se fait en équipe. Personnel clérical, technologistes, techniciens, biochimistes et médecins de laboratoire forment un tout et doivent travailler de concert en suivant la même partition. Les Ordres professionnels ont la responsabilité de surveiller la formation et la pratique professionnelles de leurs membres ainsi que de contrôler l'utilisation de leur titre dans le but de protéger le public.

Même si je regrette ce manque de concertation, je ne peux guère blâmer l'Ordre des technologistes médicaux. Il a les moyens de ses ambitions, venant à tout le moins de la taille de ses effectifs, et il occupe un terrain laissé vacant. Il a donc choisi de faire cavalier seul.

Plus encore que l'inertie des autres groupes de professionnels, cette situation est la conséquence de l'inaction gouvernementale. Personne ne voudrait cependant voir le Ministère de la Santé prendre en charge l'accréditation des laboratoires. C'est une activité qui relève des pairs du domaine (tous!) à moins d'accepter de tomber dans une bureaucratie déconnectée du quotidien des laboratoires. Cependant on s'attendrait à ce que le gouvernement ou l'une ou l'autre de ses créatures coordonne la mise en place des nouvelles structures en créant des groupes de travail ou des comités multidisciplinaires de concertation. Le fera-t-il? Est-il déjà trop tard? Et si l'on veut être justes, on peut aussi regretter la faiblesse des biochimistes dans ce dossier en tant que groupe d'influence, faiblesse causée notamment par la scission de ces professionnels en deux groupes rivaux irréconciliables. Quant aux autres médecins spécialistes de laboratoire, leurs activités cliniques accaparantes entraînent souvent un manque d'intérêt pour les aspects techniques et administratifs des laboratoires laissant ainsi toute la place à qui veut et peut bien l'occuper. La nature a horreur du vide.

Les autorités doivent donc prendre leurs responsabilités. Il semble que des personnes responsables au Ministère y travaillent actuellement. La rumeur veut que l'inspection des laboratoires se fasse à l'intérieur d'un programme global et « national » (lire québécois) d'agrément des établissements de santé. Ce « développement » n'est pas sans nous inquiéter. Un rappel historique s'impose ici. Le programme canadien d'agrément des établissements de santé fournissait autrefois des normes de qualité assez élaborées s'adressant très spécifiquement aux laboratoires cliniques. Ces normes, bien qu'assez complètes, auraient eu besoin d'une mise à jour et l'inspection des sites aurait pu être faite plus attentivement. Nous disposions tout de même d'un outil pour juger du bon fonctionnement des laboratoires, d'un ensemble de critères d'évaluation qui concernaient tous les professionnels. Cet outil a pourtant été jeté aux poubelles sans trop d'explications. On ne parle plus de la biologie médicale dans le processus d'agrément canadien si ce n'est que comme service de soutien qui sera examiné d'un peu plus près seulement si certaines activités cliniques clés, comme le traitement des patients à l'urgence, deviennent non performantes à cause de graves lacunes au laboratoire. Un peu comme l'entretien ménager, quoi! Et de toute façon, ne l'oublions pas, c'est le centre hospitalier qui est agréé, centre considéré comme un ensemble de fonctions cliniques, un organisme dans le vrai sens du mot, et non ses départements individuels (les organes).

Si ce modèle est repris dans un éventuel programme provincial, nous ne serons guère plus avancés. On pourra continuer d'avoir des laboratoires médiocres dans un centre hospitalier « performant ». Les activités de laboratoire ont leur dynamisme et leurs besoins propres. Seul un programme d'accréditation des laboratoires pourra forcer les établissements à structurer et à supporter (\$\$) des systèmes qualité dignes de ce nom.

Ceci dit, pour revenir au document de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux, soyons bons joueurs! Si on veut bien le considérer comme document de travail et non comme un ensemble de « règles normatives », c'est un cahier qui regorge d'informations utiles et que je vous invite à consulter si la question vous intéresse. Et si vous n'êtes pas technologistes, faites comme j'ai fait et demandez à l'un de vos technologistes de bien vouloir vous prêter sa copie...

La SQBC, pour sa part, continue d'investir dans le développement des normes de qualité dans les limites de ses ressources et surtout dans les limites des disponibilités très restreintes de ses membres. Un projet pilote est présentement en cours à l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) visant à préparer le laboratoire de biochimie à une éventuelle accréditation ISO 15189 ou à toute autre accréditation basée sur cette norme. Joël Lavoie, biochimiste clinique à l'ICM est très actif dans ce dossier et il est assisté de David Geadah, également biochimiste clinique. Leur expérience, nous le souhaitons, pourra profiter aux laboratoires qui auront à faire le même cheminement. Nous parlerons plus en détails de la progression de ce projet dans une prochaine chronique.

Je vous rappelle aussi que le thème de l'un des trois symposiums au prochain congrès annuel de la SQBC sera l'accréditation des

laboratoires (voir la chronique consacrée au congrès dans ce numéro). Lors de l'une des trois conférences, je vous présenterai ma vision sur ce dossier. Ce sera donc pour vous une excellente occasion de me révéler votre opinion qu'elle aille dans le même sens que la mienne ou non.

Voilà pour la partie « pamphlet » de ma chronique.

### **CE QUE NE DIT PAS ISO 15189**

On me pose parfois des questions pointues quant au contenu de la norme ISO 15189, sur des exigences très précises. Et bien souvent, je dois répondre que cette norme ne contient pas ce genre d'informations. Elle fournit plusieurs listes d'items sur lesquels le laboratoire doit avoir des exigences. Cependant elle ne spécifie que rarement ce qui est acceptable parce qu'elle se veut la plus générique, la plus internationale, la plus largement applicable possible. Une fois qu'une exigence a été établie soit par le laboratoire lui-même soit par une autorité légale extérieure, le document ISO explique ce qu'on doit faire et comment on peut s'assurer que le laboratoire est conforme à l'exigence en question. En d'autres termes, ISO fournit une méthode de travail pour la préparation d'un système qualité mais reste vague sur son contenu.

Mais il faudra bien qu'un jour quelqu'un quelque part insère ces précisions manquantes et statue sur ce qui est acceptable ou non. Ce pourrait être dans une loi, un règlement, une norme obligatoire pour l'obtention d'un permis d'exploitation, bref quelque chose de plus contraignant qu'une simple recommandation quant aux bonnes pratiques professionnelles. Mais, à mon avis, ça ne peut pas être dans le code d'éthique d'UNE profession donnée.

Voici, par exemple, une liste partielle des items pour lesquels quelqu'un en autorité devra un jour mettre des chiffres ou donner des précisions :

- Responsabilité respective du laboratoire client et du laboratoire de référence quant au contenu des comptes-rendus ou rapports d'analyse. Certains états interdisent, par exemple, la transcription et la modification de rapports externes.
- Réglementation concernant les sources d'approvisionnements.
- Durée minimale de conservation de divers documents et enregistrements en particulier requêtes, résultats, réclamations, etc.
- Durée minimale de conservation des spécimens d'analyse.
- Formation et compétences requises du personnel technique et professionnel.
- Formation et compétences requises du directeur du laboratoire.
- Responsabilités du directeur du laboratoire.
- Politique d'accès aux renseignements confidentiels informatisés ou non.
- Conditions de sécurité minimales.

- Conditions particulières aux centres de prélèvements.
- Délais d'analyse acceptables en fonction de la clientèle et des services (en particulier les requêtes urgentes mais les autres également).
- Participation à des contrôles de compétence externes (contrôles externes) désignés.
- Le contenu minimal des rapports d'analyse, l'identification du ou des professionnels qui s'en portent garants (signatures?).
- Unités de mesure obligatoires.
- Communication des résultats d'analyse aux patients ou à des tiers.
- Conditions de facturation d'analyses aux patients.
- Responsabilité du laboratoire quant à la transmission des résultats critiques.
- Politique d'accès aux services de biologie médicale.

Certains de ces items sont couverts par des lois ou règlements applicables aux laboratoires mais pas de façon spécifique (exemple : confidentialité des résultats) mais il faudrait que leur mode d'application au laboratoire soit précisé et explicité. C'est un travail de longue haleine mais qui a déjà été fait en bonne partie pour les laboratoires privés. Je voulais surtout souligner qu'il ne faut pas compter sur ISO 15189 pour fournir ces précisions. Elles ne doivent pas non plus provenir des ordres professionnels.

Dans le prochain numéro, j'espère pouvoir vous rapporter les propos d'une entrevue réalisée auprès de professionnels qui ont préparé avec succès l'accréditation ISO de leur laboratoire. Oui, ça existe!

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

**CK (créatine kinase)**

La créatine kinase (CK), anciennement dénommée créatine phosphokinase (CPK), est une enzyme présente dans de nombreux tissus, notamment les muscles et le cerveau. Elle catalyse la phosphorylation réversible de la créatine en créatine phosphate, celle-ci constituant la réserve énergétique du muscle. La CK est constituée de 2 sous-unités (M ou B), chacune enzymatiquement active, et produites par des gènes différents. Elle existe donc sous forme de trois isoenzymes dont la proportion varie d'un tissu à l'autre : la CK-MM (ou CK-3) se retrouve en proportion élevée dans les muscles squelettiques, la CK-MB (CK-2) dans le muscle cardiaque et la CK-BB (CK-1) dans le cerveau. Il existe également une CK mitochondriale codée par un gène différent et qui se retrouve dans la circulation sanguine uniquement lors des nécroses massives. La CK augmente dans le sérum lors de toutes les atteintes des muscles, squelettiques ou cardiaque. Première enzyme utilisée dans le diagnostic de l'infarctus du myocarde, on lui a adjoint, il y a une vingtaine d'années, le dosage immunologique de son isoenzyme plus cardiospécifique, la CK-MB. La CK totale augmente 4 à 6 h après le début d'un infarctus, atteint un maximum après 18 à 30 h puis diminue rapidement pour revenir à la normale à la troisième journée. Comme les muscles squelettiques contiennent aussi de la CK-MB, mais en proportion plus faible que dans le muscle cardiaque, l'interprétation d'une augmentation de CK-MB exige le dosage de la CK totale et le calcul du rapport CK-MB/CK totale. Une activité sérique extrêmement élevée de la CK (> 50 000 U/L) caractérise la rhabdomyolyse qui consiste en une nécrose musculaire massive. Il arrive parfois que la CK (surtout l'isoenzyme BB) se lie dans le sérum avec une immunoglobuline (surtout IgG) pour former un complexe macromoléculaire appelé macro-CK. La clairance de la circulation sanguine de ce complexe est prolongée due notamment à son poids moléculaire élevé d'où une augmentation persistante de CK. Aucune pathologie spécifique n'a pu être associée à la présence de macro-CK mais celle-ci complique l'interprétation d'une activité sérique élevée de CK. Il est possible de mettre en évidence la présence d'une macro-CK par l'électrophorèse des isoenzymes de la CK.

**DIMINUTION (1-6)**

- Prélèvement sur citrate ou fluorure (effet inhibiteur)
- Alitement
- Grossesse
- Grand âge
- Faible masse musculaire
- Amputation, paralysie (diminution de la masse musculaire)
- Maladies musculaires dégénératives en phase avancée
- Maladies rhumatologiques systémiques
- Infection grave ou défaillance d'organes multiples associée à une concentration sérique basse de glutathion (interférence physiologique) (7)
- Endocardite infectieuse (8)
- Tumeur avec métastases (état cachectique)
- Thérapie aux stéroïdes
- Hyperthyroïdie
- Sphérocytose héréditaire
- Déficience congénitale de la sous-unité M (9,10)

**AUGMENTATION (1-6)**

- Spécimen fortement hémolysé (interférence analytique due à l'adénylate kinase des globules rouges)
- Nouveau-nés
- Hommes versus femmes
- Noirs versus blancs
- Individus porteurs du gène de l'hyperthermie maligne
- Femmes porteuses du gène de la dystrophie musculaire
- Exercice physique même modéré (normalisation après 48 h)
- Exercice physique violent (très forte augmentation)
- Macro-CK (complexe CK-BB-IgG) (0,8 %-1,6 % de la population, surtout femmes > 50 ans)
- Accouchement et post-partum
- Grossesse ectopique
- Réaction sévère à une piqûre de guêpe ou d'abeille
- Coup de chaleur
- Injection intramusculaire
- Consommation de drogues illicites
- Intoxication à la cocaïne
- Nombreux médicaments
- Toux sévère, asthme
- Hypokaliémie sévère
- Électrocautérisation, choc électrique
- Choc, traumatisme, chirurgie
- Angioplastie
- Myocardite aiguë
- Polymyosite, dermatomyosite
- Dystrophies musculaires (surtout Duchenne)
- Accidents cérébraux vasculaires
- Traumatisme crânien sévère (CK-BB)
- Convulsions, épilepsie
- Syndrome de Reye
- Hypothyroïdie, myxœdème
- Rhabdomyolyse (destruction musculaire massive), myoglobulinurie
- Tétanos
- Divers cancers (prostate, vessie, rein, sein ovaire, poumon, leucémie, lymphome et autres)
- Hémophilie (hémorragie intramusculaire), maladie de Christmas
- Désordre maniaco-dépressif, psychoses paranoïdes
- Alcoolisme, delirium tremens
- Atrophie musculaire spinale familiale progressive
- Dystrophie myotonique
- Pancréatite aiguë
- Brûlures étendues
- Intoxication à l'oxyde de carbone
- Syndrome du choc toxique
- Hypothermie sévère
- Hyperthermie maligne
- Ossification hétérotopique
- Infarctus aigu du myocarde

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

## IgA

Classe d'anticorps (immunoglobulines) synthétisés par les lymphocytes B (plasmocytes) du tissu lymphatique et de la moelle osseuse. Le rôle des anticorps, protéines immunitaires, est la reconnaissance des antigènes et l'initiation des mécanismes de destruction de ces antigènes (substances étrangères à l'hôte). La réaction antigène-anticorps est généralement très spécifique, un anticorps ne reconnaissant qu'un seul antigène. Les anticorps sont constitués de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères. Chaque chaîne est constituée d'une région variable à l'extrémité N-terminale qui détermine la spécificité antigénique et d'une région constante qui est constituée des mêmes acides aminés pour une classe donnée d'anticorps. Il existe 5 classes d'anticorps: IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Le site de liaison avec l'antigène est située au niveau de la zone variable alors que le site de liaison avec les cellules effectrices de l'hôte (mastocytes) est situé au niveau de la zone constante. Les IgA constituent environ 15% à 20% de toutes les immunoglobulines et existent sous deux formes régies par des mécanismes de contrôle différents, les IgA sériques et les IgA sécrétoires que l'on retrouve au niveau des muqueuses dans les sécrétions corporelles. Les IgA sécrétoires sont composées de deux molécules d'IgA reliées par un composé, la chaîne J (joining) synthétisée par les plasmocytes, et attachées à une autre molécule, la pièce sécrétoire. Le rôle des IgA sériques est mal connu alors que les IgA sécrétoires auraient la capacité de se lier aux microorganismes pour les empêcher de se fixer aux parois des muqueuses. Le déficit sélectif en IgA, défini comme étant une concentration d'IgA sérique < 0,05 g/L en présence d'IgG et d'IgM normaux, est le plus commun des déficits immunitaires primitifs avec une prévalence de 1 sur 600 individus. Il peut être relativement bénin chez certains ou être associé à des infections récurrentes chez d'autres notamment s'il est combiné à un autre déficit immunitaire (IgG2, IgG3 ou cellules T). Les infections affectent surtout les muqueuses (otite, sinusite, pneumonie...). Le déficit en IgA peut entraîner de l'atopie (allergies alimentaires, asthme...) ou des maladies auto-immunes dues probablement à une stimulation excessive du système immunitaire par des antigènes normalement éliminés par les IgA. Certains patients déficients en IgA développent des anticorps anti-IgA et sont à risque élevé de choc anaphylactique en cas de transfusion de produits sanguins. Il est recommandé chez tous les patients ayant un déficit sélectif en IgA d'effectuer une recherche d'anticorps anti-IgA (test disponible en banque de sang). En cas de présence de ces anticorps, les sujets doivent porter un bracelet d'alerte médicale et ne recevoir que des transfusions autologues ou provenant de donneurs déficients en IgA. Il peut arriver qu'une cellule productrice d'anticorps devienne anormale, commence à se multiplier en grand nombre et à sécréter d'importantes quantités de son anticorps. On voit alors apparaître à l'électrophorèse des protéines sériques un pic étroit dans la zone gamma, parfois en bêta ou en alpha 2, correspondant à l'anticorps sécrété en quantité anormale et que l'on appelle bande ou protéine monoclonale. La présence d'une protéine monoclonale IgA est associée le plus souvent à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS (prolifération bénigne) ou à un myélome multiple (prolifération maligne).

### DIMINUTION (1-6)

- Jeunes enfants (valeurs adultes vers 6-11 ans)
- Prise d'un médicament inducteur de déficit en IgA : carbamazépine, phénytoïne, captopril, ibuprofène, sulfadiazine, chloroquine, sels d'or, D-pénicillamine, cyclosporine...
- Malnutrition protéique sévère
- Maladie cœliaque
- Prise d'immunosuppresseurs
- Ascariase (perte protéique entérique)
- Myélome multiple à IgG
- Leucémie lymphocytaire aiguë ou chronique
- Maladie des chaînes lourdes
- Macroglobulinémie de Waldenström
- Amyloïdose (si protéines de Bence-Jones)
- Agammaglobulinémie (maladie congénitale liée au sexe)
- Dysgammaglobulinémie
- Immunodéficience sévère combinée
- Syndrome de Nezeloff
- Ataxie-télangiectasie
- Plasmaphérese
- Glomérulonéphrite membraneuse
- Déficit sélectif en IgA (1:600) (11,12)

### AUGMENTATION (1-6)

- Fièvre typhoïde
- Lèpre
- Septicémie
- Méningite aseptique
- Mononucléose infectieuse
- Hépatite virale
- Lymphogranulomatose vénérienne
- Aspergillose
- Sarcôïdose
- Sclérose en plaques
- Fibrose kystique
- Syndrome de Wiskott-Aldrich
- SIDA
- Purpura allergique
- Fièvre rhumatismale
- Cirrhose alcoolique
- Hépatite chronique active
- Cirrhose biliaire
- Lupus érythémateux disséminé
- Arthrite rhumatoïde
- Syndrome de Sjögren
- Spondylite ankylosante
- Maladie des chaînes lourdes alpha
- Myélome multiple à IgA
- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)

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*. 2<sup>nd</sup> 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*, 2<sup>nd</sup> 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. Gunst JJ, Langlois MR, Delanghe JR, De Buyzere ML, Leroux-Roels GG. Serum creatine kinase activity is not a reliable marker for muscle damage in conditions associated with low extracellular glutathione concentration. *Clin Chem* 1998;44:939-43.
8. De Scheerder IK, Delanghe JR, De Buyzere ML, Hollanders G, Clement DL, Leroux-Roels GG. Low serum creatine kinase in patients with infective endocarditis. *Clin Chim Acta* 1991;197:117-22.
9. Yamamichi H, Kasakura S, Yamamori S, Iwasaki R, Jikimoto T, Kanagawa S et al. Creatine kinase gene mutation in a patient with muscle creatine kinase deficiency. *Clin Chem* 2001;47:1967-73.
10. Shibuya J, Matsumoto T, Takahashi K, Sugisawa K, Yasutomi N, Kawashima S et al. The first report of a case with acute myocardial infarction showing familial deficiency of creatine kinase. *Intern Med* 1992;31:611-6.
11. Quartier P. Déficits en IgA. *Arch Pédiatr* 2001;8:629-33.
12. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303-9.

## I VINGT-CINQUIÈME CONGRÈS ANNUEL DE LA SQBC

Les préparatifs du 25<sup>ième</sup> congrès annuel de la SQBC, qui se tiendra au Château Bromont du 13 au 16 octobre 2004, vont bon train et le programme scientifique est presque complété. Nous pouvons donc vous donner aujourd'hui un aperçu des sujets et des conférenciers. Les titres exacts des conférences apparaîtront dans le programme officiel du congrès.

### Symposium 1 :

#### Aspects légaux de la biologie clinique (présidé par Dr Bernard Vinet)

- Poursuite d'un centre hospitalier à propos d'un résultat d'APS : une histoire vraie, plusieurs leçons. Dr Guy Planet, biochimiste clinique, C.H. Anna-Laberge.
- Départage des responsabilités civiles entre les professionnels et leur employeur. Conférencier à confirmer.
- Droit professionnel au Québec : les codes d'éthique, les poursuites, les sanctions. Me Jean Pâquet.

### Symposium 2 :

#### En route vers l'accréditation des laboratoires cliniques (présidé par Dr Maurice Dupras)

- L'accréditation des laboratoires : vue d'ensemble, historique, situation actuelle au Québec, perspectives d'avenir. Dr Maurice Dupras, biochimiste clinique, Hôpital Ste-Croix et président du comité sur l'accréditation de la SQBC.
- Les systèmes qualité appliqués aux laboratoires cliniques : le programme d'accréditation ontarien. Mme Sheila Woodcock, consultante et présidente du comité aviseur du OLA.
- Point de vue du Ministère de la santé et des services sociaux : accréditation des laboratoires et autres priorités ministérielles. Mme Lina Sévigny, responsable du groupe de soutien aux laboratoires, MSSS.

### Symposium 3 :

#### Sujets d'actualité en endocrinologie (présidé par Dr Raymond Lepage)

- Les interférences dans les dosages immunologiques. Dr Raymond Lepage, biochimiste clinique, CHUS.
- La parathormone : ses différentes fractions et leur intérêt clinique. Dr Pierre D'Amour, endocrinologue chercheur, CHUM.
- Le pour et le contre de l'hormonothérapie à la ménopause. Dre Hélène Lavoie, endocrinologue, CHUM.

Vous aurez la possibilité de collaborer au programme scientifique du congrès lors de la session de présentations par affiches qui se déroulera à proximité des stands des exposants commerciaux. Vous pouvez donc commencer tout de suite à planifier votre affiche. On compte sur vous tous pour faire de cette session un

franc succès. Il y aura également d'autres activités mais il serait prématuré de les révéler maintenant.

Les activités sociales ne seront pas négligées surtout en cette année des « noces d'argent » de la SQBC. Et oui! Le tournoi de golf pré-congrès aura bien lieu, notre ami Jacques Brault est d'ailleurs déjà en train de l'organiser.

Ce sera aussi l'année parfaite pour un banquet mémorable qui comportera un spectacle de haut niveau et plusieurs surprises. Il sera de plus rehaussé par la présence de nombreux (nous l'espérons!) anciens et illustres membres de la SQBC qui seront pour l'occasion nos invités d'honneur et qui viendront nous raconter « le bon vieux temps ». Une soirée pour les nostalgiques mais dans la gaieté à n'en pas douter.

La SQBC fête ses 25 ans et elle est toujours vivante malgré les écueils et les tempêtes. Il faut fêter cet événement digne de mention tous ensemble en toute convivialité.

Je vous y invite personnellement,

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

## SITES INTERNET INTÉRESSANTS EN BIOLOGIE CLINIQUE

Voici quelques sites Internet qui vous aideront à trouver une réponse rapide à vos interrogations:

### 1) Centre d'information en gastro-entérologie

<http://gastroresource.com/Default-fr.htm>

Un site Web canadien contenant, en français ou en anglais, le manuel *Principes fondamentaux de gastro-entérologie*. Ce site contient le texte de la 3<sup>e</sup> édition du manuel, des illustrations, des vidéos et un cahier de travail pour chaque chapitre. Les éloges de la communauté médicale et des centres d'enseignement universitaires attestent de l'immense succès de cet ouvrage. Cette version du manuel sur le Web possède une fonction de recherche qui permet de chercher des mots ou des sujets d'intérêt.

### 2) Guides d'utilisation et d'interprétation des analyses de laboratoire

<http://www.specialtylabs.com/books/default.as>

Specialty Laboratories est un laboratoire privé offrant des analyses spécialisées. Ce site se distingue de plusieurs autres sites du même genre en offrant une série de manuels en anglais qui peuvent être consultés en ligne. Chacun de ces manuels donne des indications concernant l'utilisation et l'interprétation des analyses regroupées par spécialité médicale. Neuf manuels en anglais couvrent les spécialités suivantes : allergie et immunologie, cardiologie et coagulation, endocrinologie, gastroentérologie, génétique, maladies infectieuses, néphrologie, neurologie, oncologie et rhumatologie.

### 3) Canadian Compendium of Rare Analyses (CCORA)

[http://www.csc.ca/ccora\\_search/search.cfm](http://www.csc.ca/ccora_search/search.cfm)

Pour savoir où faire effectuer au Canada les analyses rarement demandées, consultez le « Canadian Compendium of Rare Analyses » sur le site de l'Association canadienne des clinico-chimistes : 305 analyses y sont répertoriées. Il est possible de rechercher les informations désirées par le nom de l'analyse, une abréviation ou un synonyme. Il est également possible d'effectuer une recherche à l'aide du nom de la maladie à laquelle l'analyse est rattachée en utilisant le champ « Indications ».

### 4) Le grand dictionnaire terminologique

[http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r\\_motclef/index800\\_1.asp](http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index800_1.asp)

Fruit de trente années de travail de la part d'une équipe de terminologues chevronnés de l'Office québécois de la langue française, *Le grand dictionnaire terminologique* vous donne accès gratuitement à près de 3 millions de termes français et anglais du vocabulaire industriel, scientifique, médical et commercial dans 200 domaines d'activité. Site indispensable à connaître pour la rédaction d'un texte scientifique dans nos Annales.

### 5) On Line Case Database

<http://path.upmc.edu/cases/dxindex.html>

Le département de pathologie de l'École de médecine de l'Université de Pittsburgh offre une base de données impressionnante de tout près de quatre cents cas cliniques. Beaucoup de cas relèvent de la pathologie, mais plusieurs cas relèvent aussi de la biochimie, de l'hématologie et de la microbiologie. Ces cas peuvent être consultés à partir d'une liste contenant une brève description de l'état clinique des patients (case index by patient history) ou d'une liste des diagnostics (case index by diagnosis).

### 6) 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada

<http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>

<http://www.diabetes.ca/cpg2003/download.aspx>

Les dernières recommandations canadiennes concernant la prévention et le traitement du diabète sont disponibles sur le site Web de l'Association canadienne du diabète. Ces recommandations ont été élaborées par un comité d'experts et révisées par une soixantaine de spécialistes du diabète répartis à travers le Canada. Deux formats sont proposés pour la consultation, un format HTML et un format PDF.

### 7) Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update

<http://www.cmaj.ca/cgi/data/169/9/921/DC1/1>

<http://www.cmaj.ca/cgi/data/169/9/921/DC2/1>

Le groupe de travail canadien sur l'hypercholestérolémie et les autres dyslipidémies émettaient en l'an 2000 des recommandations concernant la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires. Ces recommandations ont dernièrement été révisées (2003). Celles-ci sont disponibles sur le site Web du Journal de l'Association médicale canadienne. Le texte complet des recommandations (DC1) et un résumé de ces dernières (DC2) sont disponibles en format PDF.

Yves Legault, PhD, CSPQ

Biochimiste clinique

Service de biochimie

Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur

911 Montée des Pionniers

Terrebonne, QC,

yves.legault@ssss.gouv.qc.ca

**| GUY LETELLIER, Ph.D., CSPQ, FACBC, BIOCHIMISTE CLINIQUE, 1930-2004**

C'est avec regret que nous avons appris le décès du docteur Guy Letellier survenu le 17 mars 2004 à l'hôpital Notre-Dame du CHUM.

Le docteur Guy Letellier a été l'un des pères de la biochimie clinique au Québec.

Il a obtenu son Ph.D. en 1957 de l'Université de Montréal puis il a fait un stage au National Institutes of Health à Bethesda aux États-Unis de 1958 à 1959. Son premier emploi en biochimie clinique a été comme chef du service de biochimie à l'hôpital du Sacré-Cœur de Hull de 1959 à 1964. Il a par la suite été recruté par le département de biochimie de l'hôpital Notre-Dame à Montréal dont il sera le chef de 1970 à 1980 puis de 1984 à 1990. Le docteur Letellier dirigeait alors l'un des plus importants départements hospitaliers de biochimie au Canada. Son talent résidait dans sa capacité à reconnaître les développements stratégiques et il n'hésitait jamais à prendre les virages technologique et informatique. Ainsi, lors de l'Exposition universelle de 1967, son laboratoire était représenté sur le site par un analyseur (SMA 6/60) relié en ligne à des ordinateurs, un exploit à l'époque. Il a pris sa retraite en 1995. Toujours actif, il s'est alors intéressé à la généalogie et a publié une étude généalogique de la famille de son épouse, les Phaneuf.

Tout au long de sa carrière, le docteur Guy Letellier a manifesté un intérêt et un enthousiasme envers la biochimie clinique qui ont su inspirer et attirer bon nombre de chimistes et de biochimistes dans la profession. Il a été mon mentor et j'ai fait partie de son équipe à partir de 1974. Je lui dois ce goût pour la recherche, l'enseignement et le travail en laboratoire clinique.

Le docteur Guy Letellier était professeur titulaire de clinique au département de biochimie de l'Université de Montréal. Il a toujours été actif en recherche, comme en font foi ses nombreuses publications et communications, plus d'une centaine! Il était de plus un conférencier recherché. Il a été impliqué à tous les niveaux de la profession, tant sur la scène locale, nationale qu'internationale. Il a été nommé membre honoraire de la Société française de biologie clinique et a œuvré sur plusieurs comités nationaux et internationaux pour la IFCC et le NCCLS. Il a reçu plusieurs prix pour sa contribution exceptionnelle à la profession dont le prix de la Société québécoise de biochimie clinique (1986), le prix de la Société canadienne des clinico-chimistes (1989) et le prix de la Société ontarienne de chimie clinique (1992).

En plus d'avoir présidé l'Ordre des chimistes du Québec en 1968, il a été membre du conseil de la Société canadienne des clinico-chimistes de 1970 à 1978, membre fondateur de l'Académie canadienne de biochimie clinique et membre du premier conseil de cette académie de 1986 à 1989. Sur la scène locale, il a été éditeur du Bulletin de l'Association des biochimistes des hôpitaux du Québec de 1964 à 1974 et responsable du programme de contrôle de la qualité externe de cette même association de 1969 à 1978. Il a été le coauteur d'un livre sur les paramètres biochimiques du sérum humain.

À la famille du docteur Guy Letellier et à tous les biochimistes cliniques du Québec,

**Sincères sympathies,**

Bernard Vinet Ph.D., CSPQ, FACBC  
18 mars 2004



## Société Québécoise de Biologie Clinique

### SQBC

### 25<sup>ième</sup> ANNIVERSAIRE

À l'occasion du 25<sup>ième</sup> anniversaire de la création de la SQBC, le conseil désire souligner l'événement en relançant le prix Excellence de la SQBC. Il y a quelques années, ce prix était décerné à des membres ayant apporté une contribution significative à la biochimie clinique dans l'un ou plusieurs des domaines suivants : activités professionnelles (participation aux comités, organisation du congrès, présentation de conférences ou d'affiches, participation à des projets spéciaux), recherche et enseignement et/ou rayonnement.

Les membres sont invités à soumettre, **avant le 1<sup>er</sup> août 2004**, une ou plusieurs candidatures pour le prix Excellence de la SQBC. La mise en candidature, qui doit être signée par deux membres de la SQBC, consiste en un texte décrivant les raisons pour lesquelles le prix devrait être décerné à la personne suggérée ainsi que son curriculum vitae.

Le conseil de la SQBC constituera un comité de trois personnes qui se chargera d'étudier les candidatures et attribuera le prix. Une bourse d'un montant de 1000\$ sera remise au récipiendaire lors du banquet de fin d'année. Les mises en candidature doivent être acheminées par courrier à :

Bernard Vinet  
Département de biochimie  
CHUM Hôpital Notre-Dame  
1560 Sherbrooke Est  
Montréal (Québec)  
H2L 4M1  
bernard.vinet.chum@ssss.gouv.qc.ca

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 FORMULAIRE (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. Georges 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**