

Volume 41
No 2-3

Décembre 2004

Spécial congrès
SQBC 2004

ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE DU QUÉBEC

- β -télopeptides C-terminaux
- Valeurs de référence
des lipides
- Chroniques
 - Pharmaco-toxico
 - Agrément des
laboratoires cliniques
 - Contrôle de qualité
 - Fiches cliniques

Visitez notre site web :
sqbc.qc.ca



1979 - 2004



SOCIÉTÉ QUÉBÉCOISE DE BIOLOGIE CLINIQUE

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
Télec.: (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
Télec.: (450) 470-2606
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
Télec.: (450) 470-2606
Courriel: yves.legault@ssss.gouv.qc.ca

IMPRIMEUR

Imprimerie Bernier Inc.

610, rue Lavoisier
Repentigny, QC, J6A 8J6
Tél.: (450) 654-4000
Télec.: (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

Louise Charest-Boulé, 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 et à toute personne ou organisme désireux de la recevoir.

CHANGEMENT D'ADRESSE

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

MANUSCRITS

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

DROIT D'AUTEUR

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

DÉPÔTS LÉGAUX

Bibliothèque nationale du Canada.
Bibliothèque nationale du Québec.

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

Spécial congrès

Mot du président de la SQBC	3
Joël Lavoie	
Mot du président du congrès	4
Maurice Dupras	
Comité organisateur	5
Symposium I	
Aspects légaux de la biologie clinique	6
Symposium II	
En route vers l'accréditation des laboratoires cliniques	12
Symposium III	
Endocrinologie en 2004 : rigueur ou aventure	18
Résumé des présentations par affiche	22
Prix Excellence SQBC 2004	27

Résumé de lecture

Quelle est l'utilité du dosage des β-téllopeptides C-terminaux dans la prise en charge des patients souffrant d'ostéoporose?	28
Robert Robitaille et Pierre Dagenais	

Note scientifique

Valeurs de référence des lipides sériques chez de jeunes hommes camerounais.	33
Ibrahim Taga, Lysette Koueméni et Jeanne Ngogang Yonkeu	

Chroniques

Pharmaco-toxico : Métabolisme des xénobiotiques, pharmacogénétique, pharmacogénomique, où en sommes-nous?	39
Bernard Vinet	
Agrement des laboratoires cliniques : ISO 15189 : L'Everest ou le Mont-Tremblant?	44
Joël Lavoie	
Contrôle de qualité : Sondage « valeurs critiques ».	49
Francine Morin-Coutu	
Fiches cliniques : TSH, T3, T4 libre	52
France Desjarlais	

Annonces

Instrumentation Laboratory	A
----------------------------------	---



LA BIOLOGIE CLINIQUE
ENTRE LA RIGUEUR ET L'AVENTURE

25^e édition du congrès annuel

**Société québécoise
de biologie clinique**

LE CONGRÈS DE LA SQBC, COMME SI VOUS Y ÉTIEZ !

14 et 15 octobre 2004
Château Bromont
Bromont, Qc

MOT DU PRÉSIDENT DE LA SQBC

Chers membres,

Ce numéro des Annales de biologie clinique du Québec souligne le 25^e anniversaire de notre Société. C'est avec beaucoup de fierté que nous avons célébré cet événement toute l'année et en particulier lors du dernier congrès annuel. Pour le bénéfice de tous, je résumerai brièvement l'histoire de la SQBC.

À l'origine, les biochimistes qui œuvraient dans les hôpitaux du Québec étaient réunis dans l'Association des biochimistes des hôpitaux du Québec (ABHQ). Cette association regroupait les biochimistes médecins et non médecins, publiait un Bulletin et organisait un congrès annuel. À la fin des années 70, les biochimistes non médecins ont obtenu la reconnaissance officielle de leur spécialité par l'Office des professions du Québec et sont devenus les biochimistes cliniques, spécialistes au niveau de l'Ordre des chimistes du Québec. Les biochimistes cliniques se sont alors regroupés dans un syndicat professionnel, sous l'appellation de l'Association des biochimistes cliniques du Québec (ABCQ), responsable notamment de négocier avec le gouvernement les conditions de travail de ses membres. Suite à ces changements de structure, la Société québécoise de biochimie clinique (SQBC) voit le jour en 1979 afin de réunir les deux types de professionnels œuvrant en biochimie clinique au Québec au sein d'une société savante dont l'objectif est de promouvoir la biochimie clinique, notamment en créant un Bureau de contrôle de la qualité. La SQBC a poursuivi la publication du Bulletin de l'ABHQ qui est devenu les Annales de biochimie clinique du Québec, ainsi que l'organisation d'un congrès annuel et a assuré la supervision, via le Bureau de contrôle de la qualité, de programmes de contrôles interne et externe en biochimie. Malheureusement, les tensions montent entre les deux groupes de professionnels et vont aller en s'accroissant pour atteindre un sommet en 1994. C'est à la fin du congrès conjoint de la SQBC avec la Société canadienne des clinico-chimistes qui avait été organisé par les membres de la région de Québec que tous les médecins biochimistes démissionnent en bloc de la SQBC. C'était l'année de nos 15 ans. Plusieurs ont cru que ce serait la fin. Quelques courageux irréductibles ont cependant continué à y croire et ont permis à la SQBC de survivre à cet abandon. Après quelques années plus difficiles, la Société a souhaité s'ouvrir aux professionnels de toutes les disciplines du laboratoire en devenant en 1999 la Société québécoise de biologie clinique et non plus seulement de biochimie clinique.

Aujourd'hui en 2004, la SQBC publie toujours son journal scientifique, les Annales de biologie clinique du Québec. Elle gère aussi un site sur Internet, supporte financièrement le Bureau de contrôle de la qualité, supervise un programme de contrôle de la qualité interne pour les tests de la biochimie générale et les immunoessais et organise un congrès annuel. Le dernier-né de ses comités, le comité de l'agrément des laboratoires cliniques, donne ses premiers fruits et a le vent dans les voiles.

À titre de président de la SQBC, je suis très fier de souligner les 25 années d'existence de la Société québécoise de biologie clinique. Notre société savante est toujours vouée à la promotion de la qualité dans les domaines de la biologie clinique et a réussi à survivre pour notre bien à tous. Je tiens à souligner la participation et la contribution exceptionnelles, au cours de ces 25 années, des membres aux activités de leur société. La SQBC est plus que jamais tournée vers l'avenir et je crois que, pour les prochaines années, l'avenir se trouve dans l'agrément de nos laboratoires. Depuis la création de la Société, la qualité a été au cœur de nos préoccupations. C'est le domaine où nous excellons et c'est pour cette raison que nous devons prendre le leadership dans le domaine de l'agrément. Nous avons plus que jamais besoin de votre participation et de votre contribution pour faire avancer nos projets. Je ne peux qu'espérer, en terminant, que la SQBC regroupera un jour tous les professionnels de toutes les disciplines œuvrant dans les laboratoires cliniques du Québec. Nos portes leur sont ouvertes.

Joël Lavoie PhD, DEPD, CSPQ, FCACBcert
Service de biochimie
Institut de Cardiologie de Montréal
5000, rue Bélanger
Montréal, Qc
H1T 1C8
joel.lavoie@icm-mhi.org

MOT DU PRÉSIDENT DU CONGRÈS

Au nom du comité organisateur, je vous souhaite la bienvenue à ce 25^e congrès annuel de la Société québécoise de biologie clinique.

La biologie clinique doit maintenir un équilibre difficile entre, d'une part, la nécessité d'insérer ses activités dans un cadre rigoureux concrétisé par les normes de pratique, les codes d'éthique et les lois, et, d'autre part, une participation à la grande aventure de la science et de la technologie qui comporte une part de risque et d'incertitude, parfois même d'erreur.

Le programme scientifique de ce 25^e congrès s'inspire de ces deux mouvements.

Concernant le volet « rigueur », nous avons préparé tout d'abord un symposium qui portera sur l'aspect légal de la pratique professionnelle, tant à notre niveau individuel qu'en tant que rouage important d'une institution publique soumise à des lois et règlements en constante évolution. Même si le Québec n'a pas été entraîné jusqu'ici dans les excès judiciaires dont sont affligés nos collègues américains, il n'en demeure pas moins que nous ne sommes pas à l'abri de procédures judiciaires éventuelles pour lesquelles nous ne sommes pas bien préparés. Peut-être le serons-nous un peu plus après ce congrès.

Le deuxième symposium fera le point sur la question de l'agrément ou accréditation des laboratoires cliniques du monde hospitalier québécois. Les retards et les lacunes du Québec en ce domaine ont été signalés plutôt vigoureusement ce qui a favorisé une certaine prise de conscience mais pas encore beaucoup de gestes concrets. Les gouvernements ont manifesté leur intention d'imposer graduellement la norme ISO 15189 dans notre milieu. Les conférenciers, dont deux représentants du Ministère de la santé, feront le point sur la situation actuelle, sur la route qui reste à parcourir et sur les difficultés à prévoir. Mais ils nous montreront aussi les bénéfices à retirer de ce difficile exercice.

Le troisième symposium traitera des dosages hormonaux, un domaine où l'aventure scientifique et ses incertitudes sont encore de la partie. Que mesurons-nous vraiment? Et que faire des résultats? Une carence hormonale doit-elle forcément entraîner un traitement substitutif et si oui quels en sont les risques?

Maurice Dupras, Ph. D., CSPQ
Pour le comité organisateur.

COMITÉ ORGANISATEUR CONGRÈS SQBC 2004

Président

Maurice Dupras
Hôpital Ste-Croix, Drummondville

Secrétariat et inscription

Guy Planet
CH Anna-Laberge, Châteauguay

Robert Giguère
CHUS, Sherbrooke

Exposition commerciale et commandites

Jean Pinard
Réseau Santé Richelieu-Yamaska, St-Hyacinthe

Marc Letellier
CHUS, Sherbrooke

Coordination des services et relations avec l'hôtel

Michel Bouthillier
CH de Granby

Activités informatiques

Gino Brochu
CHRTR, Trois-Rivières

Activités sociales

Jacques Brault
Sherbrooke

Trésorier

Réjean Fraser
CH Rouyn-Noranda

Présentations par affiche

Guy Fink
CHUS, Sherbrooke

Symposium I

Aspects légaux de la biologie clinique
Bernard Vinet
CHUM, Montréal

Symposium II

En route vers l'accréditation des laboratoires cliniques
Maurice Dupras
Hôpital Ste-Croix, Drummondville

Symposium III

Sujets d'actualité en endocrinologie
Raymond Lepage
CHUM, Montréal

SYMPOSIUM I

ASPECTS LÉGAUX DE LA BIOLOGIE CLINIQUE

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION (Dr Bernard Vinet, CHUM)

Le sujet de ce premier symposium est certainement inhabituel en ce sens qu'il n'est pas d'ordre scientifique mais plutôt juridique. À ma connaissance, c'est la première fois en 25 ans d'existence de notre société qu'un tel sujet est abordé. L'intérêt s'est manifesté suite à la conférence d'une jeune avocate à une session de formation continue de l'Association des biochimistes cliniques du Québec. Je suis particulièrement sensibilisé à cet aspect de notre profession depuis que j'ai eu l'occasion de siéger au comité de discipline de l'Ordre des chimistes du Québec. Les plaintes disciplinaires se retrouvent principalement dans la pratique privée. En milieu hospitalier, les biochimistes ou les professionnels des laboratoires se sentent protégés par leur centre hospitalier et aussi par le fait que plusieurs corporations professionnelles pourraient être concernées : Corporation des technologistes médicaux, Ordre des chimistes et Collège des médecins. Mais sommes-nous vraiment sous l'aile protectrice de notre centre hospitalier en matière de poursuite? Dans la dernière entente régissant les conditions de travail des biochimistes cliniques en milieu hospitalier, il est mentionné que le centre hospitalier protège le biochimiste clinique en cas de poursuite judiciaire, sauf s'il y a faute lourde. Que représente une faute lourde pour un professionnel dans l'exercice de sa profession? Ce n'est pas défini. L'objectif majeur de ce symposium n'est pas nécessairement d'apporter des réponses à toutes les questions mais d'amorcer une réflexion sur ce sujet d'intérêt et d'y plonger un peu plus en profondeur. Trois conférenciers d'expérience ont été réunis à cet effet. D'abord, le Dr Guy Planet, biochimiste clinique au CH Anna-Laberge à Châteauguay, nous relatera une poursuite contre son centre hospitalier suite à un résultat d'APS qui s'est avéré être un faux positif. Dans un deuxième temps, la Dre Louise Ayotte, qui a été DSP durant plusieurs années, tentera de départager la responsabilité du centre hospitalier par rapport à celle du biochimiste clinique. Finalement, le Bâtonnier du Québec, maître Jean Pâquet, nous tracera un portrait du droit professionnel et disciplinaire au Québec.

CONSIDÉRATIONS SUR UNE POURSUITE JUDICIAIRE IMPLIQUANT UN RÉSULTAT D'ANALYSE ET SON INTERPRÉTATION.

Guy Planet, Ph. D., CSPQ, FACBC
Biochimiste clinique, CH Anna-Laberge, Châteauguay

Résumé de CV

Après des études de chimie à Lyon (France), le Dr Planet a obtenu un M.Sc. et un Ph.D. en biochimie de l'Université Laval (Québec). Il a ensuite effectué un postdoctorat de 2 ans à l'hôpital Wellesley (Université de Toronto). Il a exercé ses fonctions de biochimiste clinique à l'hôpital G. Dumont (NB) où, comme directeur adjoint des laboratoires, il a enclenché une modernisation du laboratoire et implanté l'utilisation des ARI. Puis il a effectué le même processus à l'hôpital de Sept-Iles où il a fait un rapport sur l'état des laboratoires de la Côte-Nord. Il est actuellement chef du service clinique de biochimie au CH Anna-Laberge de Châteauguay. Il est membre de divers organismes dont l'OCQ, la SCCC et l'AACC. Il a participé à l'organisation de plusieurs congrès de la SQBC et a occupé différents postes au sein de l'ABCQ dont celui de président du comité de formation continue. Il a divers intérêts dont l'endocrinologie, l'établissement des intervalles de référence et la modernisation des méthodes de laboratoire.

Résumé de la présentation

Les poursuites judiciaires reliées au système de santé ne sont plus rares et sont parfois rapportées par les médias. Un cas relativement bénin de poursuite à la Cour des petites créances envers un hôpital et un médecin sera pris comme prétexte pour illustrer la complexité du problème et la présentation de faits souvent ambigus. Cette histoire de cas concerne la contestation d'un résultat de PSA possiblement erroné et de son processus d'interprétation. Une revue sera faite de certains facteurs pouvant affecter les résultats de laboratoire ou le diagnostic différentiel. Un bref rappel des affections de la prostate aidera à la compréhension. Par la suite le jugement sera examiné et, indépendamment de celui-ci, les causes plus spécifiques d'erreurs possibles seront envisagées au niveau des différents intervenants.

N.B. Les comptes rendus des présentations ont été rédigés par les membres du comité des Annales de biologie clinique du Québec à partir soit du texte des présentations Powerpoint ou de leurs notes personnelles. Bien que se voulant le reflet le plus fidèle possible des propos des conférenciers, ils n'engagent pas la responsabilité de ceux-ci.

Compte rendu de la présentation

par Claire Dupuis

En Amérique du Nord et, plus particulièrement aux USA, il existe une propension aux poursuites légales. Au Canada, on observe une augmentation du nombre de poursuites dont certaines aboutissent à des compensations financières.

Dr Planet se servira d'une histoire de cas pour passer en revue tous les différents aspects d'une poursuite. La poursuite est survenue suite à un résultat erroné de dosage de PSA (APS).

Des erreurs peuvent se produire à différents niveaux dans un hôpital : chirurgie, soins, laboratoire, pharmacie, transmission informatique et peuvent impliquer différents intervenants : patient, médecin, phlébotomiste, personnel de laboratoire, manufacturier, pharmacien, préposé au transport des échantillons.

Dr Planet nous fait un bref rappel de la biochimie du PSA : physiologie, variabilité analytique et biologique, épidémiologie ainsi que son rôle comme outil diagnostique du cancer de la prostate.

L'histoire de cas est celle d'un homme dans la quarantaine qui se présente à l'urgence pour des difficultés respiratoires. Les examens (radiologie et laboratoire) sont normaux à l'exception d'un résultat élevé de PSA à 31 µg/L. Ce résultat entraîne une visite à l'urologue qui demande un deuxième dosage de PSA. Le résultat obtenu se situe alors dans les valeurs de référence. Après une visite à un omnipraticien, un troisième dosage est prescrit et le résultat obtenu est toujours normal. Le patient et sa conjointe décident, trois ans après les événements, de poursuivre l'urologue et le centre hospitalier à la Cour des petites créances (7000 \$ pour chaque partie) pour l'anxiété et le stress causés par une erreur de diagnostic.

L'argumentation se fait à différents niveaux :

- Le requérant rapporte qu'il a vécu avec la peur du cancer lui causant un stress important.
- Le DSP (représentant du CH intime) ne comprend pas pourquoi le PSA a été dosé puisqu'il n'y a aucune requête dans ce sens dans le dossier médical du patient.
- Le biochimiste clinique, pour sa part, explique que le PSA n'est qu'un test de dépistage et que d'autres examens sont nécessaires avant de poser un diagnostic de cancer. De plus, un PSA élevé peut être associé à d'autres maladies dont une prostatite.
- Enfin, l'urologue (intime) n'a jamais diagnostiqué un cancer et a demandé un deuxième dosage de PSA.

Le juge après avoir pris la cause en délibéré condamne l'urologue à payer 2400 \$ au requérant et 1200 \$ à sa conjointe et le CH à payer 600 \$ au requérant et 300 \$ à sa conjointe.

L'analyse du cas conduit à plusieurs interrogations :

- Au niveau de l'urgence du CH : possibilité de confusion au niveau du test prescrit car l'abréviation PSA est aussi utilisée pour désigner une « plaque simple de l'abdomen », ce qui serait plus en rapport avec l'histoire de cas du patient; possibilité d'erreur lors de l'identification du spécimen qui correspondrait à celui d'un autre patient.
- Au niveau du laboratoire : possibilité d'une entrée manuelle erronée du résultat par le technologiste, d'une erreur aléatoire ou d'une interférence analytique.
- Au niveau de l'urologue : information incomplète donnée au patient conduisant celui-ci à une mauvaise interprétation; notes inadéquates au dossier.
- Au niveau du patient : confusion entre risque et diagnostic de cancer; anxiété exagérée due à son histoire familiale (père mort du cancer de la gorge).
- Au niveau du juge : préjugé favorable fréquent en faveur des individus contre les institutions à la Cour des petites créances; connaissance limitée du domaine clinique; doute sur le témoignage de l'urologue.

Ce cas démontre la nécessité d'améliorer le système au niveau du laboratoire :

- Documenter les erreurs pour les corriger
- Ne pas surcharger le personnel
- S'assurer d'une formation adéquate
- Simplifier les différentes étapes
- Ne jamais omettre les contrôles de qualité
- Obtenir l'accréditation : nécessité d'investir dans les ressources financière et humaine
- Bien définir les responsabilités et la hiérarchie

Selon la loi 113, un usager doit être informé d'un accident pouvant avoir des conséquences sur sa santé et son bien-être. Ainsi tout intervenant doit déclarer tout incident et tout établissement doit avoir un comité de gestion des risques. En conclusion, dans le cas présenté, il y a probablement eu une erreur (ordonnance, ID spécimen, résultat du laboratoire, urologue) mais est-ce que cela méritait une compensation? Lors de la période de questions, on rappelle que l'abréviation française pour antigène prostatique spécifique est APS et non PSA et que si elle était davantage utilisée, on éviterait la confusion avec plaque simple de l'abdomen.

LES PRÉLÈVEMENTS ET LA LOI : QUELQUES CAS D'ESPÈCE.

Louise Ayotte, M.D.
Consultante, CIM, Montréal

Résumé de CV

Dre Louise Ayotte détient un doctorat en médecine (1978), de même qu'une maîtrise en administration de la santé (1995) de l'Université de Montréal. À l'issue d'une formation complémentaire en médecine familiale, elle débute sa carrière en médecine d'urgence à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal où elle a été chef de service et de département. Elle fut, de plus, professeur adjoint de clinique à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal de 1978 à 1987. Entre 1987 et 1989, elle œuvre comme médecin d'urgence à l'Hôtel-Dieu de Sherbrooke et occupe les fonctions de chargé d'enseignement clinique de la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. En 1989, elle joint l'équipe de direction de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, où elle fut successivement adjointe au DSP, DSP par intérim, directeur général par intérim, puis directeur des services professionnels et hospitaliers et directeur du comité des opérations jusqu'en 1999. En 1995, dans le cadre de sa maîtrise en administration de la santé, elle fut récipiendaire du prix Robert-Wood-Johnson. En 1999, Dre Ayotte est nommée DSP au CHU de Sherbrooke. Elle a été conférencière à plusieurs reprises pour divers congrès et colloques, à la fois à l'échelle nationale et internationale. Dre Ayotte fut visiteur pour le Conseil canadien d'agrément des établissements de santé de 1997 à 2001. Elle siège également au sein de nombreux comités et tables de concertation aux niveaux régional et provincial.

Résumé de la présentation

Un grand nombre d'intervenants sont impliqués dans la chaîne allant de la prescription des analyses jusqu'à l'interprétation des résultats et aux actes cliniques en découlant. Nous discuterons des rôles de tous et chacun au quotidien. À la lumière des cadres législatifs existants, nous tenterons de répartir la responsabilité hospitalière et de mettre l'accent sur celle des professionnels. Les droits des patients et leurs recours en cas d'erreur seront également au menu. Quelques cas cliniques serviront à animer la discussion.

Compte rendu de la présentation

par Louise Charest-Boulé

Les poursuites en matière de santé au Canada sont de l'ordre de 400 par année, ce qui est peu en comparaison du million de patients traités annuellement et des 60 millions d'actes médicaux posés. Les spécialités médicales les plus à risque de poursuite sont l'anesthésie, la gynécologie-obstétrique, l'orthopédie, la chirurgie plastique et la chirurgie générale. Dans les faits, 63 % des poursuites sont abandonnées en cours de route et, des poursuites résiduelles, 80 % se terminent en faveur du médecin. Dans un hôpital les secteurs le plus touchés sont la salle d'accouchement, l'urgence et le bloc opératoire. Cette situation est très différente aux États-Unis où une grande partie des poursuites est reliée au processus de facturation.

Les patients québécois peuvent faire valoir leur insatisfaction à différents niveaux : le bureau des plaintes des établissements, les comités de discipline des différentes corporations professionnelles, les médias et les instances gouvernementales. Cependant ils vont de plus en plus se faire assister de conseillers juridiques pour faire valoir leurs droits (ex. accès aux soins) et leur permettre d'obtenir une crédibilité ce qui peut avoir pour effet de diminuer le risque mais peut aussi amener un certain nombre de poursuites supplémentaires. Quand les patients choisissent la voie d'une poursuite au civil, c'est qu'ils désirent obtenir une compensation parce qu'ils pensent qu'ils ont subi un dommage.

Il y a dans les lois un principe de prépondérance. Certaines lois ont préséance sur d'autres. La plus importante est la Charte des droits et des libertés de la personne, les autres lois et leurs règlements qui en découlent ne peuvent pas être en contradiction avec cette loi. La jurisprudence, la doctrine et les coutumes précisent, avec des exemples, ce qui est dit au niveau des lois qui ont prépondérance. Dans la Charte des droits et libertés de la personne, l'article 1 qui fait foi de tout dit que « Tout être humain a le droit à la vie, ainsi qu'à la sûreté, à l'intégrité et à la liberté de sa personne ». À l'article 49, on

précise qu'une victime d'atteinte illicite d'un droit protégé a le « droit d'obtenir la cessation de l'atteinte, et la réparation du préjudice moral ou matériel qui en résulte ». Le code civil nous dit également que la personne humaine est inviolable et que « sauf dans les cas prévus par la loi, nul ne peut lui porter atteinte sans son consentement libre et éclairé » (article 19). L'article 19.1 précise que « nul ne peut être soumis sans son consentement à des soins, quelle qu'en soit la nature, qu'il s'agisse d'examens, de prélèvements, de traitements ou de toute autre intervention ». Les codes de déontologie des professions et les règlements de la loi sur la santé et les services sociaux sont soumis à ces lois. Dans le cas de la jurisprudence, plus le tribunal est élevé plus ses décisions sont significatives.

Pour qu'un consentement soit valide, il doit être libre et éclairé, sans menaces, promesses ou pressions. Le professionnel a donc un devoir d'information le plus complet possible dans un processus dynamique et continu. Le consentement peut se faire sous forme écrite, verbale ou tacite. La signature d'un formulaire sert seulement à consigner la démarche d'information. L'obtention d'un consentement global pour toutes les interventions lors d'une admission dans un établissement doit parfois être complétée par un consentement particulier pour certains actes pour que le patient ait la possibilité de changer d'avis. La notion d'urgence pour traiter sans consentement est très limitée : on doit faire face à une menace à la vie immédiate et des dommages graves et irréversibles résulteraient d'une abstention. Une personne majeure apte peut consentir aux soins, elle doit recevoir l'information et prendre sa décision. Une autre personne doit consentir pour un majeur inapte de droit et de fait ou pour un enfant mineur et ceux de plus de 14 ans. Dans certaines situations, les enfants de 14-18 ans ont plus de latitude pour décider que les enfants mineurs. La personne mandatée doit prendre la meilleure décision pour la personne inapte. La décision ne peut pas être prise par la personne qui administre les soins.

Un aspect très important est la confidentialité et le secret professionnel pour l'ensemble des renseignements et des données nominatives. C'est un droit fondamental sauf en matière de droit criminel. La loi prévoit pour le contrevenant des dommages exemplaires et punitifs. Contrairement à ce qu'on aurait pu croire la circulation électronique des informations est un problème qui a permis d'augmenter la sécurité de la confidentialité des dossiers.

La responsabilité civile vise à l'indemnisation monétaire de la victime et non pas à la sanction du coupable. Les sanctions sont du ressort des processus de plaintes au niveau des institutions et des ordres professionnels. Il y a trois déterminants dans la responsabilité civile : y a-t-il faute?, y a-t-il dommage? et y a-t-il un lien de causalité entre la faute et le dommage? La faute est une contravention à une norme qui est évaluée selon la notion de professionnel moyen agissant dans un lieu donné et dans un cadre donné. C'est une obligation de moyens pour le professionnel, ce n'est pas une obligation de résultat. Ce sont les centres hospitaliers qui ont une obligation de résultat en terme de fonctionnement des équipements médicaux spécialisés, par exemple. Les fautes sont souvent bien ordinaires. Pour qu'une erreur soit fautive, il faut qu'il y ait une notion de négligence, d'incompétence ou d'imprudence. Il y a la notion de risque inhérent : si on a expliqué au patient les risques de l'intervention et qu'il les a compris et accepté, ce n'est pas une notion de faute mais un risque inhérent.

Les dommages sont appréciés pour chaque cas en se basant sur des chartes de compensation et des barèmes. Le lien de causalité peut être difficile à établir, c'est le fardeau de la preuve. Les poursuites sont souvent conjointes et solidaires. Les assurances responsabilité professionnelle sont obligatoires tant pour les institutions que pour les professionnels. Les assurances des hôpitaux couvrent les professionnels dans le cadre normal de leurs activités hospitalières.

La revue de la jurisprudence n'a pas permis de trouver une seule poursuite dirigée spécifiquement contre un biochimiste. Comme le biochimiste n'est pas en interface directe avec le patient, il est moins à risque. La conférencière a discuté avec l'audience de situations qui pourraient être problématiques.

Exemple # 1 : L'utilisation de spécimens pour la recherche ou pour le contrôle d'appareils. Les spécimens doivent d'abord être anonymisés. Le biochimiste a la responsabilité d'établir la procédure d'anonymisation, de la formation du personnel et d'assurer le respect de la procédure, le tout avec le support de son chef de département et du DSPH. Même anonymisés, l'utilisation des surplus de spécimens pour contrôler un appareil ou pour établir des valeurs de référence doit aussi faire l'objet d'un consentement écrit du patient. Un comité d'éthique a donné un avis contraire à un participant, mais il y a une différence entre éthique et droit. Le formulaire doit spécifier la possibilité d'utiliser le spécimen anonymisé et la possibilité de trouver un résultat anormal, de même que les mesures qui seront prises le cas échéant. Les difficultés pour obtenir l'information au laboratoire si le formulaire est signé à l'admission sont soulevées.

Exemple # 2 : Le biochimiste de garde refuse l'accès à un dosage pour un patient comateux à l'urgence. Si le refus est basé sur un argument scientifique et non budgétaire, il est en droit de refuser. Ainsi si, à la suite à la discussion avec le médecin requérant, il apparaît que le résultat aura peu d'impact clinique ou si l'obligation d'expédier le spécimen dans un autre laboratoire entraînera des délais rendant le dosage non pertinent, le biochimiste est justifié de refuser l'accès à ce test. Un centre hospitalier n'est pas tenu d'offrir tous les tests en tout temps. Il est préférable qu'une telle décision se prenne par consensus et qu'il y ait un protocole des analyses disponibles en tout temps approuvé par tous les intervenants.

Exemple # 3 : Les résultats du dosage du glucose sérique apparaissent trop élevés depuis une semaine. Il est de la responsabilité de l'utilisateur des tests de rapporter au laboratoire la possibilité de résultats erronés. Le biochimiste est responsable de la qualité des analyses mais, même si les contrôles de qualité sont bons, il peut y avoir une autre cause d'erreur (ex. interférence provenant des tubes à prélèvement). Ceci met en relief l'importance des communications et du travail en équipe.

Exemple # 4 : Une technicienne fait un prélèvement avec du matériel contaminé. Dans un tel cas, la technicienne a une responsabilité individuelle mais le biochimiste a aussi une responsabilité de moyens.

Exemple # 5 : Un biochimiste ne peut pas demander que les spécimens soient identifiés SIDA avant leur arrivée au laboratoire car c'est contraire à la charte des droits. Les précautions universelles s'appliquent pour tous les spécimens.

Exemple # 6 : Le biochimiste est responsable des analyses dans les laboratoires satellites et des analyses hors laboratoire. Il est responsable de l'exercice de la chimie dans l'établissement.

Exemple # 7 : La transmission des rapports par télécopie présente des risques d'erreur tant dans la qualité de la transmission que dans sa destination. Elle est à éviter mais lorsqu'on doit le faire, on s'assure que les risques sont au minimum : une personne responsable reçoit les télécopies, les numéros sont préprogrammés, etc. Le biochimiste a une responsabilité de moyens dans ce cas. En fait, seule la transmissions informatique par le RTSS devrait être considérée.

Exemple # 8 : Un test de grossesse est positif chez une fillette de 12 ans. Après enquête, on découvre que c'est une infirmière qui a utilisé l'identification de la fillette pour son propre spécimen. Dans un tel cas, le laboratoire n'a aucune responsabilité. L'infirmière individuellement est responsable de son geste.

En conclusion, le biochimiste doit relire sa description de tâche, faire preuve de prudence et de gros bon sens. Il doit documenter ses actions. Il doit s'assurer que les procédures soient bien rédigées et bien suivies. Dernier élément, la communication, le biochimiste doit sortir du laboratoire puisqu'il a beaucoup à apprendre à tout le monde.

UNE PLAINTÉ DISCIPLINAIRE; ET SI ÇA VOUS ARRIVAIT... !

Jean Pâquet,
Bâtonnier du Québec

Résumé de CV

Exerçant la profession d'avocat en pratique privée depuis 1975, Jean Pâquet développe une expertise reconnue en droit immobilier et enseigne les contrats nommés (vente, louage, prêt, cautionnement) issus du *Code civil du Québec* à l'École du Barreau du Québec. Il est bâtonnier de Québec en 1988-1989 puis bâtonnier du Québec en 1991-1992. Fort d'expériences multiples acquises aux titres de président du comité d'examen des plaintes à la Sûreté du Québec, de président du comité du Barreau du Québec sur le droit en regard des peuples autochtones, de syndic ad hoc du Barreau de Québec, de membre à temps partiel du Bureau d'audiences publiques sur l'environnement (BAPE), de président désigné et suppléant des comités de discipline régis par l'Office des professions et de membre du comité d'éthique sur la recherche clinique du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), pavillon de l'Hôtel-Dieu, le bâtonnier Jean Pâquet privilégie les modes non judiciaires de résolution de conflits. À ce titre, il agit comme arbitre et médiateur civil et commercial en plus d'être un conférencier recherché dans ces domaines.

Résumé de la présentation

La discipline professionnelle au Québec prend de plus en plus de place dans la vie de l'ensemble des quelques 285 000 professionnels du Québec exerçant leur profession dans les quarante-cinq (45) ordres reconnus. Cela s'explique notamment par la volonté du législateur de contribuer à la protection du public faisant affaires avec ces professionnels. Le conférencier entend donc présenter aux participants un survol de la législation professionnelle pour mieux en comprendre la portée. C'est ainsi qu'il sera traité de la mission des ordres professionnels, du rôle joué par les syndicats et syndicats adjoints de ces ordres. Seront de plus traitées les principales règles de comportement professionnel. Sera enfin décrit le processus disciplinaire lui-même et la gestion de la plainte disciplinaire sous un angle plus pratique. Le tout dans le but de permettre à l'ensemble des participants de mieux comprendre leur environnement déontologique et les obligations auxquelles ils sont assujettis.

Compte rendu de la présentation

par Louise Charest-Boulé

Exercer une profession est un privilège assorti d'obligations et de règles. Les sources modernes du droit sont les lois dont les plus importantes sont la Constitution canadienne, la Charte canadienne des droits et la Charte québécoise des droits. À d'autres niveaux, on retrouve entre autres les ententes ou conventions internationales sur la santé. Il y a aussi l'ensemble des règlements dont font partie les codes de déontologie des Ordres professionnels qui émanent du Code des professions. Le droit s'appuie aussi sur la jurisprudence (l'ensemble des décisions rendues par les tribunaux) et la doctrine (fruit des recherches avec une approche de solution à une problématique). Celles-ci, sans être des lois, aident les juges et les magistrats à prendre des décisions.

Les lois s'adressent à différents niveaux de responsabilités : pénale, civile et professionnelle ou déontologique. Au niveau de cette dernière, il n'est pas nécessaire qu'il y ait eu dommage pour avoir faute si la compétence du professionnel est mise en doute.

Le code des professions est la clé de voûte sur laquelle repose le système professionnel québécois. Il encadre la création des Ordres professionnels, définit leur mission qui est essentiellement la protection du public et leur donne les pouvoirs pour bien remplir leur rôle. Les Ordres professionnels octroient le droit d'exercice, délivrent les certificats de spécialistes, s'assurent de la formation professionnelle continue de leurs membres, voient à l'application du code de déontologie et des procédures ainsi qu'au maintien d'un fonds d'assurance responsabilité avec un fonds d'indemnité, créent un comité de discipline, contrôlent l'exercice illégal de la profession et l'utilisation illégale du titre de professionnel. Le code des professions crée un conseil interprofessionnel qui a un rôle consultatif auprès du ministre et le tribunal des professions. L'Office des professions chapeaute les Ordres professionnels et peut mettre un Ordre en tutelle.

Le comité de discipline d'un ordre professionnel est composé du président qui est nommé par le ministre pour tous les Ordres professionnels et de membres nommés par l'Ordre. En première instance, le professionnel a la chance de se faire entendre par ses pairs. La compétence est au cœur de la profession. Le niveau de compétence attendu d'un professionnel est basé sur le comportement d'un professionnel raisonnablement compétent placé dans des circonstances identiques, soit le niveau d'un homme normalement prudent et avisé, « bon père de famille ». Certaines activités de la vie privée d'un professionnel peuvent faire l'objet d'une plainte même si le lien est ténu notamment lorsque la situation porte atteinte à la dignité de la profession. La compétence doit se refléter dans tous les actes professionnels et dans tous les gestes, agissements et propos reliés à l'exercice de la profession. Les devoirs du professionnel passent par des qualités d'intégrité, de rigueur, de désintéressement, de respect du public et de ses collègues, de respect de la confidentialité et de confiance des autres professionnels. Bien qu'il puisse y avoir un chevauchement entre les diverses responsabilités pénale, civile et professionnelle, chacun des processus est indépendant.

C'est donc un environnement légal qui nous interpelle à différents niveaux de responsabilités auxquels il faut ajouter les conventions qui nous lient avec nos employeurs. Il est important que le professionnel soit familier avec son code de déontologie, sa description de tâches et le code des professions puisque nul n'est censé ignorer la loi. Le conférencier a démontré ceci avec quelques exemples extraits du code de déontologie des chimistes ayant trait à l'obligation au secret professionnel, à la connaissance adéquate des techniques scientifiques actuelles, à la conformité aux règles d'hygiène et de sécurité pour le public, au respect des normes d'entreposage et de disposition des produits, à la signature de tests non supervisés par le professionnel et au signalement du chimiste qui contrevient aux règlements du code.

Toute personne peut rapporter au syndic de l'Ordre un manquement au code : un collègue, un client, un patient... Lorsqu'un professionnel fait l'objet d'une plainte, il a l'obligation d'apporter toute sa collaboration à l'enquête. Il ne peut pas faire appel à la confidentialité pour retenir un dossier. Suite à l'enquête, le syndic décide de déposer une plainte ou non au comité de discipline. Si la plainte est rejetée, le dénonciateur, peut aller en appel de la décision du syndic au niveau du comité de révision. Ce dernier peut alors nommer un autre comité ad hoc pour revoir l'enquête.

Quand le syndic décide de déposer une plainte, c'est le comité de discipline qui, après avoir entendu les revendications du professionnel et du syndic au plaidoyer de culpabilité, impose une sanction. Cette sanction peut être une réprimande ou une amende de 600 \$ à 6000 \$ ou la radiation temporaire ou même permanente. Elle peut même aller jusqu'à la révocation du permis, cette dernière sanction, la plus sévère, diffère de la radiation permanente car le professionnel devra retourner aux études et refaire tout le cheminement académique avant de faire une nouvelle demande d'admission à l'Ordre. Suite à une révocation ou une radiation, un avis sera publié dans un journal de la localité où le professionnel exerçait sa profession pour en informer le public.

Le comité de discipline applique une sanction dont l'objectif est d'éviter la récidive. C'est pourquoi certaines sanctions peuvent sembler douces en comparaison de la faute. Par contre le comité de discipline tient aussi compte de l'impact dans la profession d'une sanction trop légère car elle n'aura pas d'effet dissuasif pour les autres membres.

Si le professionnel n'est pas satisfait de la décision du comité de discipline, il peut en appeler au tribunal des professions. En principe, il n'y a pas d'appel à la décision du tribunal des professions. En dernier recours, le professionnel peut demander une révision à une instance supérieure. C'est une procédure exceptionnelle et dont le processus peut s'avérer très long.

SYMPOSIUM II

EN ROUTE VERS L'ACCREDITATION DES LABORATOIRES CLINIQUES

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION (Dr Maurice Dupras, Hôpital Ste-Croix, Drummondville)

Ce symposium correspond au volet « rigueur » du thème général de ce congrès. Les laboratoires de biologie médicale du réseau public hospitalier vont bientôt rejoindre le mouvement mondial vers une norme de qualité unique : la norme ISO 15189 développée spécifiquement pour le contexte clinique. Je présenterai tout d'abord un bref historique du sujet, puis je ferai un tour d'horizon de la situation des normes qualité ici et ailleurs. Je vous ferai part de mes réflexions sur l'évolution prochaine de ce dossier au Québec. Les laboratoires du Québec sont-ils prêts à se qualifier pour un agrément basé sur la norme ISO? C'est ce que nous verrons en examinant les résultats d'un sondage sur la question. Ce sera ensuite le tour de Mme Sheila Woodcock, experte en système qualité, qui nous expliquera ce qu'est un système qualité et comment il peut être appliqué à un programme d'agrément des laboratoires, prenant pour exemple le Ontario Laboratory Accreditation de notre province voisine. Finalement, les représentants du Ministère de la santé, Mme Lina Sévigny, responsable du programme de biologie médicale, et le Dr Laurent Delorme, membre de l'équipe du Ministère, nous présenteront les vues du Ministère sur l'aspect qualité, sa nature, sa promotion, sa surveillance, et sur l'élargissement des critères d'évaluation des laboratoires hospitaliers englobant les aspects pré et post-analytiques, notamment la pertinence clinique.

L'ACCREDITATION DES LABORATOIRES CLINIQUES DU QUÉBEC : HISTORIQUE ET TOUR D'HORIZON.

Maurice Dupras Ph. D., CSPQ
Biochimiste clinique, Hôpital Ste-Croix, Drummondville.

Résumé de CV

Le Dr Dupras a obtenu un Ph. D. en biochimie de l'Université de Montréal. Après un bref passage dans les domaines de la biologie moléculaire puis de la cancérologie, il occupe à partir de 1973 la fonction de biochimiste clinique, d'abord à l'Hôtel-Dieu de St-Jérôme puis à compter de 1986 à l'Hôpital Ste-Croix de Drummondville. Il a occupé diverses fonctions au sein de la SQBC dont la présidence. Son intérêt envers l'aspect qualité des laboratoires cliniques ne s'est jamais démenti tout au long de sa carrière. Il coordonne actuellement le comité sur l'accréditation des laboratoires de cette société, après avoir présidé le comité du contrôle de qualité et le comité provincial sur les analyses hors laboratoire. Il est membre de la délégation canadienne au comité technique ISO 212 qui a élaboré la norme ISO 15189, au sein du sous-comité sur les systèmes de référence. Il est actif également à la CSA (ACNOR) dont il est membre du comité national sur les systèmes qualité des laboratoires médicaux.

Résumé de la présentation

L'accréditation (ou agrément) est la reconnaissance officielle de la compétence d'un établissement ou d'un laboratoire décernée par un organisme en autorité et qui atteste de la conformité à une norme donnée. L'évaluation de cette conformité est réalisée par un groupe de pairs qui sont eux-mêmes accrédités en tant qu'inspecteurs. Cette accréditation peut être reliée ou non à l'obtention d'un permis d'exercice. Une norme est un ensemble de critères d'évaluation développés ou adoptés par un organisme de haut niveau, par exemple ISO, qui jouit d'une reconnaissance mondiale grâce à la participation des nombreux pays qui en font partie. Parmi les normes ISO, la plus connue est la norme ISO 9001 (version 2000) qui régit les systèmes qualité en général. Cette norme a été adoptée par environ 500 000 institutions. Au milieu des années 90, ISO a senti le besoin de développer une norme sur les systèmes qualité spécifiques aux laboratoires médicaux ou cliniques et cette tâche a été confiée au comité technique TC212, qui, en 2003, a publié la norme ISO 15189 adoptée à son tour par le Canada cette année via la CSA et le CCN. Le système qualité est l'ensemble des moyens mis en place pour maintenir et améliorer la qualité des services d'un laboratoire, englobant l'organisation, la documentation et les actions. Concrètement, il se réalise par le manuel qualité, document central où est réunie ou référée la totalité de la documentation se rapportant à l'assurance-qualité que l'on peut considérer comme une discipline scientifique à plein titre. Les contrôles de qualité sont des vérifications de la qualité d'un item, non seulement sur le plan analytique pur mais aussi sur le plan fonctionnel (ex. : le temps réponse). Le manuel qualité, tel que décrit dans la norme ISO 15189 (ou CSA 15189), doit comporter pas moins d'une quinzaine de types de documents, ce qui est considérable. Parmi ceux-ci, notons : les politiques (conduites à tenir), les processus (enchaînement des actions) et les procédures (détails des actions). Documentation est le

mot clé : non seulement faut-il avoir un comportement adéquat, compte tenu de la vocation du laboratoire, mais il faut consigner par écrit non seulement ce qui doit être fait mais aussi ce qui est fait : comptes rendus, réclamations, audits, évaluations, contrôles, etc. Au Québec, seuls les laboratoires privés sont soumis à un système d'accréditation géré par le LSPQ suivant une norme maison, ce qui est foncièrement injuste. On privatise l'excellence et on démocratise la médiocrité et le laisser-aller. Cependant en 2002, l'Assemblée nationale adoptait la loi 113 qui stipule que tous les établissements doivent solliciter l'agrément des services de santé et des services sociaux qu'ils dispensent auprès d'organismes d'accréditation reconnus et ce avant le 31 décembre 2005. Une circulaire ministérielle datée du 7 juillet 2004 donne comme directive : tout laboratoire de banque de sang doit être inscrit à ses frais à un programme d'agrément avant le 31 décembre 2005, accréditation qui devra se faire à partir des normes ISO 15189 et CS-Z-902, entre autres. Donc, la commande a été donnée mais le produit peut-il être livré? Les laboratoires sont-ils prêts? Et quel sera l'organisme accréditeur? Les structures, les budgets, les expertises requises, rien n'est en place présentement. Après une description sommaire du contenu de la norme 15189, nous présenterons les résultats d'un sondage réalisé auprès d'un groupe de laboratoires hospitaliers (sauf rares exceptions) et qui tentait d'évaluer le degré de conformité actuelle à la norme ISO 15189. Si les questions se rapportant aux aspects analytiques et purement techniques obtiennent des scores encourageants, il n'en est pas de même, comme nous le verrons, pour la documentation, le contrôle de la qualité autre qu'analytique, le suivi des réclamations (plaintes), les politiques sur les rapports erronés, les spécimens mal identifiés où l'improvisation remplace la rigueur. Les laboratoires ont besoin d'aide (\$) pour devenir « agréables ». Pour monter leur système qualité, les responsables des laboratoires devront : se familiariser avec la norme 15189, évaluer les ressources requises et les obtenir, faire un *gap analysis* ou état de la situation, établir des priorités, procéder par étape, clarifier le fonctionnement actuel du laboratoire (et en profiter pour faire le ménage), établir et écrire les politiques les plus importantes, réunir la documentation déjà existante et la structurer, en faire un projet d'équipe, prendre le leadership, y croire et surtout, surtout, s'armer de patience. Plusieurs sources d'aide sont disponibles mais elles sont insuffisantes. Beaucoup de travail en vue pour les responsables des laboratoires, mais pas seulement pour eux : avant de demander aux laboratoires de se conformer à ISO 15189, les autorités provinciales devront se prononcer sur ce qui constitue une qualité acceptable, y mettre de chiffres et des noms, étant donné que la norme ISO n'en fournit à peu près pas. Quelqu'un, quelque part devra donc stipuler clairement, voir même légiférer sur, par exemple : les temps de conservation des spécimens et des rapports, la formation et la compétence du personnel, notamment le directeur du laboratoire, les délais d'analyse acceptables, la communication des résultats aux patients ou à des tiers, la facturation des services, l'accessibilité aux services, etc.

Compte rendu de la présentation

par Robert Robitaille

Il faut retenir de cette présentation que l'agrément des laboratoires nécessitera la mise en place d'un système de documentation. C'est très simple, tout doit être consigné (manuel qualité, contrats, sélection des laboratoires pour les achats de service, politiques et processus, inventaire, enregistrement de la qualité, techniques et procédures, dossier personnel, comptes rendus, audits internes, etc.). Il semble qu'il y ait un manque de détermination du côté des autorités provinciales qui n'ont pas encore statué sur les spécifications de la qualité acceptable. Ainsi plusieurs questions sont sans réponse : règlements sur les sources d'approvisionnement, durée minimale de conservation des échantillons, responsabilité du directeur du laboratoire, participation à des contrôles externes de compétence, contenu minimal des rapports d'analyses, etc.. Finalement, plutôt que de ne pas réaliser l'agrément des laboratoires à cause de la peur des coûts qu'il pourrait engendrer, les autorités provinciales devraient, dans un premier temps, statuer sur la pertinence de l'agrément et dans un deuxième temps, étudier les diverses façons de réaliser l'agrément des laboratoires.

QUALITY MANAGEMENT SYSTEMS PRINCIPLES AND THEIR APPLICATION TO ACCREDITATION.

Sheila Woodcock A.R.T. M.B.A.

Consultante principale,

QSE Consulting, Rose Bay, Nouvelle-Écosse

Résumé de CV

Sheila Woodcock est la conseillère principale de la firme QSE Consulting dont la mission est de collaborer avec les laboratoires cliniques à l'amélioration de la qualité, à l'application des normes et à la formation professionnelle. Elle a été présidente de 2001 à 2004 du comité aviseur pour le programme d'accréditation des laboratoires de l'Ontario (OLA) – une division du QMP-LS (Quality Management Program - Laboratory Services). Elle est toujours membre de ce comité.

Mme Woodcock est également active au sein du NCCLS, comme présidente d'un comité sectoriel sur les bonnes pratiques de laboratoire où elle a contribué au développement d'un document guide sur les systèmes qualité. Mme Woodcock détient un certificat avancé (ART) de la Société canadienne de science de laboratoire médical (SCCLM) de même qu'un MBA de l'Université de Toronto. Elle cumule plus de 25 ans d'expérience en gestion : dans les hôpitaux, au laboratoire MDS, en enseignement et dans le domaine de la réglementation des activités professionnelles. Elle agit maintenant comme consultante privée.

Résumé de la présentation

Chacune des provinces canadiennes se penche présentement sur la nouvelle norme ISO 15189, approuvée par l'Association canadienne de normalisation (CSA). En préparation de leur accréditation, les laboratoires devront d'abord appliquer les principes de base des systèmes qualité. Cette conférence expliquera ces principes et la façon dont ils ont été appliqués au programme d'accréditation ontarien (OLA), récemment devenu obligatoire.

Compte rendu de la présentation

par Robert Robitaille

Contrairement au domaine des soins de santé, l'industrie et en particulier celle de l'automobile a adopté les systèmes qualité depuis plus de 10 ans. La crise du SRAS a permis de sensibiliser les canadiens aux erreurs médicales, ce qui fait que maintenant l'attention s'est portée vers les laboratoires médicaux qui seront appelés à répondre de leurs actes. Au niveau fédéral, la CSA a choisi la norme ISO 15189 comme base pour l'agrément des laboratoires. En préparation de leur agrément, les laboratoires devront appliquer les principes de base des systèmes qualité. Toutes les provinces canadiennes ont entrepris des démarches pour développer des systèmes qualité. Cependant, elles ne sont pas toutes au même niveau. Par exemple, les provinces de l'ouest sont très avancées alors que les provinces maritimes sont encore au niveau de la réflexion. L'Ontario, elle, a décidé de créer son propre programme d'agrément (OLA) en adaptant et en modifiant certaines des exigences de la norme ISO 15189.

La définition d'un système qualité : efforts globaux et coordonnés mis en place pour atteindre les objectifs de qualité. Le but d'un système qualité : réussir facilement les bonnes choses et réussir difficilement les mauvaises choses. Les éléments essentiels d'un système qualité : 1. Un gestionnaire de la qualité, 2. L'énoncé d'une politique de qualité, 3. Un manuel qualité, 4. Un système d'amélioration continue ; 5. Un système de contrôle des documents et enregistrements.

Le gestionnaire de la qualité est responsable de la conformité au système qualité, s'occupe de maintenir à jour le manuel qualité et se rapporte directement aux décideurs (ceux qui définissent les différentes politiques des laboratoires).

L'énoncé de la politique de qualité définit clairement les objectifs du système qualité et démontre clairement l'engagement des décideurs envers la qualité.

Le manuel qualité inclut une description du laboratoire et définit toutes ses politiques. De plus, il inclut ou fait référence aux divers processus et procédures qui découlent de toutes les politiques du laboratoire. Il est sous le contrôle du gestionnaire de la qualité.

L'amélioration continue doit être un objectif permanent du système qualité. Pour atteindre cet objectif on doit faire l'analyse des indicateurs de la qualité (transport des échantillons, QC, TAT, etc.) en les comparant avec les repères disponibles (sa propre expérience, les guides de pratique, les références publiées et les tendances), investiguer les non-conformités (documenter, définir les correctifs, modifier les politiques et les procédures si nécessaire, communiquer les changements et suivre l'implémentation), faire des audits internes des procédures, de la conformité aux politiques et des exigences de l'agrément, faire une revue annuelle de la gestion de la qualité (tous les éléments du système qualité).

Un document se définit comme n'importe quelle information qui donne une directive alors qu'un enregistrement se définit comme n'importe quelle information qui produit une preuve. Le système de contrôle doit permettre l'identification, l'archivage et la distribution des documents et enregistrements. Des outils comme des index et des programmes informatiques sont essentiels pour la gestion des documents et enregistrements. Ceux-ci doivent être datés, numérotés, identifiés électroniquement et doivent contenir le nom de la personne en autorité. Tous les documents et les enregistrements ainsi que les modifications aux documents et enregistrements doivent être approuvés par le personnel autorisé, doivent être disponibles pour consultation partout au laboratoire et doivent être révisés périodiquement. Les documents et enregistrements désuets doivent être clairement identifiés comme tels, doivent être retirés pour éviter leur utilisation malencontreuse et doivent être conservés pour une période de temps définie.

Par où commencer? Quatre étapes toutes simples pour appliquer un système qualité : 1. Définir ce que l'on fait à l'aide de diagrammes de flux de toutes les opérations au laboratoire ; 2. Capturer le tout à l'aide d'un système de documents et d'enregistrements ; 3. S'assurer qu'il est fait ce que l'on a dit de faire ; 4. Enregistrer, mesurer et analyser tous les processus et procédures de façon continue.

PREMIÈRE PARTIE : LES ORIENTATIONS MINISTÉRIELLES EN MATIÈRE DE QUALITÉ AU PROGRAMME DE BIOLOGIE MÉDICALE.

Lina Sévigny, responsable du programme de biologie médicale
Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

Résumé de CV

Madame Lina Sévigny est responsable, depuis juin 2003, du Programme de biologie médicale à la Direction de l'organisation des services médicaux et de l'excellence clinique de la Direction générale des services de santé et médecine universitaire du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Madame Sévigny possède une formation variée de même qu'une expérience diversifiée dans le domaine de la santé. Elle y a œuvré à diverses fonctions à un niveau local, régional ou provincial et ce, à des postes de nature technique, professionnelle ou cadre. Sa carrière dans le domaine de la santé est initiée par l'obtention d'un diplôme en technologie médicale (T.M.) et d'un R.T. général (A.C.T.L.). À l'emploi d'un centre hospitalier de soins généraux de santé, Madame Sévigny acquiert une vaste expérience technique à des postes de travail polyvalent, en pathologie et en biochimie dans le domaine de la biologie médicale. Parallèlement à son travail, elle poursuit des études universitaires et obtient un baccalauréat en administration des affaires (B.A.A.) avec spécialisation en gestion des ressources humaines à l'Université du Québec à Trois-Rivières. Par la suite, elle occupe, quelques années, une fonction professionnelle au sein d'une Régie régionale (Agence de développement de réseaux locaux de services de santé et de services sociaux) où son champ d'action est principalement relié à l'organisation de services de même qu'à la gestion des équipements et des immobilisations. Elle acquiert également diverses expériences de travail, notamment en tant que gestionnaire de projet et de responsable intérimaire du service de développement des ressources humaines dans un centre hospitalier régional. De plus, elle développe une appréciable expérience en gestion hospitalière grâce à l'obtention d'un poste cadre de coordonnatrice d'un service de biologie médicale. Avant son arrivée au Ministère, Madame Sévigny complète une formation post-universitaire et obtient une maîtrise en administration publique (M.A.P.) avec spécialisation en management public de l'École nationale d'administration publique du Québec (E.N.A.P.). Madame Sévigny est membre de l'Ordre des technologistes médicaux du Québec (OPTMQ).

DEUXIÈME PARTIE : LA PERTINENCE CLINIQUE MESURÉE DANS LE DOMAINE DE LA BIOLOGIE MÉDICALE.

Laurent Delorme, M.D.
Programme de biologie médicale,
Ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

Résumé de CV

Depuis février 2004, le Dr Delorme occupe à temps partiel la fonction de médecin-conseil au Programme de biologie médicale à la Direction générale des services de santé et médecine universitaire du Ministère de la Santé et des Services sociaux tout en poursuivant ses activités cliniques et administratives courantes. Le Dr Delorme est un médecin spécialiste en microbiologie infectiologie reconnu dans son domaine. Il œuvre dans le domaine de la biologie médicale depuis 1979 et possède une vaste expérience du domaine de la biologie médicale tant public que privé. Dr Delorme a créé le département de microbiologie-infectiologie à l'hôpital Charles-LeMoyne et participe à plusieurs comités cliniques, comités ministériels de même qu'à l'exécutif du Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens de son hôpital dont il a agi durant quelques années à titre de président. Il s'implique depuis plusieurs années dans le comité de révision du MSSS sur les procédures de microbiologie. Dans un passé récent, il a agi à titre d'expert auprès de l'ancien Groupe de soutien sur les laboratoires du ministère de la santé et des services sociaux. Le Dr Delorme a reçu, en 1997, le prix Optimah décerné par l'Association des hôpitaux du Québec (AHQ), distinction qui a pour objet de récompenser le leadership médical.

Résumé des deux présentations

Dans un premier temps, nous présenterons le cheminement et l'évolution du dossier général de la qualité au sein de la Direction générale responsable du programme de biologie médicale au Ministère de la santé et des services sociaux.

Dans un deuxième temps, la présentation s'attardera plus spécifiquement sur le dossier de la qualité dans le domaine de la biologie médicale. Nous présenterons les actions ciblées par le Ministère et l'évolution du dossier de l'agrément des labo-

ratoires de biologie médicale. Nous aborderons également les composantes pré-analytiques et post-analytiques du secteur de la biologie médicale au regard de la qualité de même que la notion de pertinence clinique.

Compte rendu de la présentation

par Marie-Josée Champagne

1^{ère} partie :

Madame Sévigny a présenté l'évolution du dossier de la qualité au sein de la Direction générale des affaires médicales et universitaires en faisant tout d'abord l'historique de celle-ci. Au moment de sa création en juin 1999, la Direction générale regroupait deux Directions (Direction de l'organisation des services médicaux et de l'excellence clinique et Direction de la main-d'œuvre médicale). Suite au changement de gouvernement au printemps 2003 et à une restructuration en février 2004, la Direction générale des affaires médicales et universitaires compte maintenant sept Directions.

Une préoccupation majeure du Ministère de la Santé et des services sociaux du Québec (MSSS) est d'assurer la qualité des soins de santé aux usagers et cette qualité doit passer par une diminution des risques pour la sécurité des patients. Des études faites aux États-Unis ont révélé l'impact important des erreurs médicales et d'une qualité de soins inadéquate dans les décès en milieu hospitalier. La loi 120 sur les services de santé et les services sociaux ne prévoyant pas le droit de l'utilisateur d'être informé de toute erreur médicale survenue au cours des soins qu'il a reçus ni le devoir de déclarer les erreurs médicales, la loi 113 a été élaborée en avril 2000 et adoptée par le Parlement en décembre 2002 pour la modifier en ce sens. Selon la loi 113, les accidents doivent être divulgués aux patients et les accidents/incidents doivent être déclarés à l'intérieur de l'établissement de santé. Par cette loi, le MSSS souhaite développer une plus grande transparence dans le milieu de la santé et diminuer les risques pour la sécurité des patients. Le but visé par cette loi est ainsi d'éviter de répéter les erreurs et non pas de trouver un coupable.

Au niveau des laboratoires, madame Sévigny a rappelé que depuis 1991, le LSPQ a le mandat d'assurer un contrôle de qualité en biologie médicale. Deux rapports du Vérificateur général du Québec (1998-1999 et 2003-2004) ont demandé que le rôle du LSPQ soit précisé. Ces rapports soulignaient également l'importance d'établir dans les laboratoires la présence professionnelle requise à l'assurance de la qualité des services en biologie médicale. Cette dernière recommandation est devenue une priorité à la Direction générale des affaires médicales et universitaires.

Pour l'implantation de son programme de biologie médicale, la Direction générale des affaires médicales et universitaires s'est dotée d'un plan d'action (2004 – 2006) dont les six actions prioritaires sont les suivantes :

- 1) Création d'un Répertoire provincial des analyses.
- 2) Établissement de Guide de pratique et d'un Formulaire d'ordonnance communautaire des analyses locales.
- 3) Contrôle d'implantation des analyses régionales et suprarégionales par les Agences.
- 4) Ententes de gestion des services des réseaux locaux des agences au niveau des analyses.
- 5) Normalisation de la facturation des analyses intracorridors de services.
- 6) Agrément des laboratoires publics.

Élaborée dans le but d'assurer la qualité des soins de santé aux usagers, la loi 113 prévoit, en plus de la déclaration ou divulgation des incidents/accidents, la sollicitation par les établissements de santé de l'agrément des services de santé et des services sociaux qu'ils dispensent auprès d'organisme accréditeur reconnu. Il n'y a encore aucun organisme accréditeur reconnu au MSSS. La CSA (*Canadian Standards Association*) et le Bureau des normes du Québec sont toutefois deux organismes reconnus dans le développement de normes.

En mars 2004, la norme ISO 15189 a été adoptée au Canada pour l'agrément des laboratoires avec ajout de normes spécifiques selon les secteurs. Ainsi en banque de sang, la norme CSA sur les produits sanguins et les normes de médecine transfusionnelle sont ajoutées. En août 2004, du personnel supplémentaire a été embauché au Ministère pour le dossier de l'agrément des laboratoires. Des consultations internes et externes ont eu lieu et des comités seront formés, qui deviendront permanents, pour établir les normes du MSSS.

2^e partie :

Le changement de gouvernement au printemps 2003 a provoqué une modification de culture au sein du MSSS. La performance des laboratoires ne sera plus évaluée en fonction de paramètres financiers (coût unitaire), mais plutôt à la lumière de nouveaux concepts dont celui de la pertinence des analyses. Le terme pertinence n'existant pas dans le discours financier, il sera important de le définir auprès des gestionnaires.

L'amélioration des CV au fil des ans suggère que la qualité au niveau analytique n'est plus un problème majeur dans nos laboratoires. Un relevé des erreurs de laboratoire publié dans la revue Clinical Chemistry (Clin Chem 2002;48:691-8) confirme que la plupart des erreurs sont de nature pré- ou post-analytique. Les erreurs survenant lorsque les procédures faillissent, les engagements suivants devront être pris pour assurer la qualité des services en biologie médicale :

Engagement général :

- Production d'indicateurs par le MSSS pour évaluer et surveiller la qualité.
- Agrément des laboratoires par rapport à des normes d'organismes indépendants.

Engagements précis :

- Plan et procédures écrites.
- Révisions et évaluations (agrément) documentées.

De nouveaux indicateurs de la performance des laboratoires seront développés :

- Taux de positivité pour certaines analyses
- Temps réponse pour les analyses de routine et les analyses court délai
- Algorithmes, tests réflexes
- Profil d'utilisation des tests : par population, par acte clinique, par laboratoire
- Volume minimal d'analyses sur place requis pour le maintien de l'expertise (suggéré : 500/labo/an)

Le taux de positivité sera un indicateur de la pertinence clinique des analyses. Le Dr Delorme a précisé lors de la période de questions que cet indicateur ne pourra s'appliquer à tous les tests. Toutefois, un faible taux de positivité pourrait permettre la remise en question de Guides de pratique.

L'expression « court délai » est préférée à « STAT » qui est un terme utilisé à outrance. Le terme STAT ne devrait être utilisé que lorsque la vie du patient est en danger et le Dr Delorme a suggéré que l'Association des médecins urgentologues soit contactée pour approbation d'une liste d'analyses STAT.

Le temps réponse a été présenté comme le « temps de séjour au laboratoire ». Lors de la période de questions, madame Sévigny a confirmé que la performance des laboratoires sera jugée sur le temps réponse qui est sous leur contrôle. Ce temps réponse, qui devra être de 1 h pour les analyses de court délai, ne débutera donc pas au moment du prélèvement, mais bien à l'arrivée du spécimen au laboratoire.

Le profil d'utilisation des tests permettra d'évaluer la performance d'un laboratoire. Les processus d'un laboratoire seront questionnés si celui-ci est responsable d'une trop grande proportion du volume provincial pour une analyse donnée.

Les nouveaux indicateurs n'étant pas définis dans la norme ISO 15189, ils devront être définis par les comités mis en place par la Direction générale des affaires médicales et universitaires.

SYMPOSIUM III

ENDOCRINOLOGIE EN 2004 : RIGUEUR OU AVENTURE?

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION (Dr Raymond Lepage, CHUM)

Les trois sujets d'endocrinologie composant ce symposium cadrent bien avec le thème du Congrès 2004 de la Société québécoise de biologie clinique. Les 20 dernières années de développement dans notre domaine ont en effet été marquées par l'utilisation de plus en plus grande de techniques immunologiques dans tous les domaines du diagnostic médical sans parler de leur automatisation. Prenant la parathormone (PTH) comme exemple, le Dr Pierre D'Amour nous montre comment des années de recherche sur cette molécule aux multiples formes circulantes a influencé le développement de techniques de plus en plus sophistiquées pour son dosage. Entre la rigueur de cette recherche et l'aventurisme de plusieurs compagnies ayant mis prématurément sur le marché des trousseaux pour le dosage de la PTH soi-disant « intacte », cette présentation nous éclaire sur l'utilisation judicieuse des différents dosages de la PTH en 2004, un sujet en perpétuel changement.

Dans un cadre un peu plus large, je vous présenterai une facette plus cachée des dosages immunologiques, incluant celui des hormones, soit celle des interférences et en particulier le rôle des anticorps hétérophiles. Cette présentation met en lumière la fragilité de nombreux dosages immunologiques et quelques approches simples pour tenter d'identifier ces interférences. Cette présentation devrait nous faire réaliser que beaucoup de développements dans cette technologie d'une sensibilité inégalée semblent parfois à mi-chemin entre la rigueur et l'aventure.

Mais la biochimie clinique n'est pas le seul domaine de la médecine où un peu plus de rigueur de la part des intervenants serait parfois bienvenue. Le troisième volet de ce symposium porte en effet sur le traitement hormonal de la ménopause, et en particulier sur l'impact des études cliniques qui ont mené à une redéfinition de ce traitement. La Dre Hélène Lavoie fera le point sur cette question qui intéresse non seulement nos collègues féminines mais également nous interpelle tous via nos conjointes et les nombreuses techniciennes œuvrant dans nos laboratoires.

PTH CIRCULANTE ET DOSAGES DE PTH : UN PERPÉTUEL CHANGEMENT!

Pierre D'Amour, M.D.
Directeur du laboratoire de physiologie parathyroïdienne
CHUM

Résumé de CV

Le Dr Pierre D'Amour a fait ses études médicales à l'Université de Montréal où il a obtenu son M.D. en 1968. Il a complété ses études de médecine interne à l'Université de Montréal, Hôpital St-Luc et son entraînement en endocrinologie à l'Université McGill, Hôpital Royal Victoria. Il a complété des études post-graduées en endocrinologie de la thyroïde à l'Université McGill sous la direction du Dr John M. McKenzie, et en endocrinologie des parathyroïdes à l'Université de Harvard au Massachusetts General Hospital sous la direction des Drs Gino Segre et John T. Potts Jr. Il est revenu à Montréal à l'Hôpital St-Luc en 1976 et y pratique l'endocrinologie depuis. Le Dr D'Amour a gravi tous les échelons de la carrière universitaire à l'Université de Montréal où il est professeur titulaire plein temps géographique depuis 1992. Il a été président de la Société canadienne d'endocrinologie et du métabolisme (SCEM) de 1996-1998. Il est aussi directeur du Programme d'endocrinologie de l'Université de Montréal depuis 2002. Il est un membre actif de plusieurs sociétés d'endocrinologie et sert d'expert pour plusieurs journaux médicaux et compagnies qui vendent des dosages des parathormones. La carrière de recherche du Dr D'Amour a été orientée sur la compréhension de la physiologie et de la signification clinique de l'immunohétérogénéité de la parathormone circulante. Il a été subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada et par les Instituts de recherche en santé du Canada depuis 1976. Il a contribué de façon significative à la compréhension de la nature et de l'origine des formes moléculaires circulantes de parathormone et du rôle des fragments carboxyl-terminaux de la parathormone dans la physiologie de la PTH via un récepteur carboxyl-terminal de la parathormone. Il a publié plus de 80 articles sur le sujet.

Résumé de la présentation

Les effets biologiques classiques de la PTH s'exercent via le récepteur PTH/PTHrP de type I présent dans les tissus cibles. La portion amino-terminale de la PTH (34 premiers acides aminés) est suffisante pour activer ce récepteur laissant peu de

place à la portion carboxyl-terminale (C) de l'hormone dans l'activité biologique classique. La réalité de la PTH circulante est cependant bien différente puisque la majorité de cette hormone est constituée de fragments C de la PTH. De plus, la quantité relative de fragments C par rapport à la PTH(1-84) est étroitement régulée par la calcémie de façon aiguë et par la demande en PTH de façon chronique. Cette étroite régulation des formes moléculaires circulantes de PTH suggère un rôle actif pour les fragments C de la PTH. Plusieurs études suggèrent l'existence d'un récepteur C de la parathormone différent du récepteur PTH/PTHrP de type I. De plus, la PTH(7-84), une PTH synthétique apparentée à la non(1-84)PTH circulante, est hypocalcémiant en soi et antagonise l'action hypercalcémiant de la PTH(1-34) ou de la PTH(1-84) *in vivo*. Elle est aussi un puissant inhibiteur de la résorption osseuse induite par une variété de substances. Le tout suggère que la régulation de la calcémie pourrait dépendre de deux récepteurs différents exerçant des effets opposés via différentes formes moléculaires de PTH. Sur le plan clinique, les implications de ces trouvailles commencent seulement à être explorées. En insuffisance rénale, la résistance observée à la PTH(1-84) exogène pourrait être liée à l'accumulation précaire de fragments C de la PTH. La maladie osseuse adynamique observée chez plusieurs de ces patients pourrait aussi être reliée à un ratio fragments C/PTH(1-84) élevé. Chez les patients souffrant d'hyperparathyroïdie primaire, la mesure du ratio fragments C/PTH(1-84) a permis d'identifier deux types de tumeur, une majorité avec une augmentation du seuil de stimulation et une minorité de grosses tumeurs avec une croissance accélérée, un seuil de stimulation normal et un ratio fragments C/PTH(1-84) élevé. Les cancers parathyroïdiens appartiendraient aussi à cette catégorie. Finalement, les PTH(1-34) et (1-84) sont maintenant utilisées dans le traitement de l'ostéoporose. Administrée de façon intermittente (et non continue), la PTH a un effet anabolique sur l'os. Le couplage normal formation-résorption est inhibé en faveur de la formation, nous donnant un premier agent réellement anabolique dans le traitement de l'ostéoporose. L'étude des résultats des dosages individuels de PTH en clinique ne semble pas favoriser l'émergence d'un type de dosage cliniquement supérieur aux autres, la comparaison des performances cliniques des dosages de 2^e et 3^e génération donnant des résultats très similaires. Certaines études suggèrent cependant que l'utilisation d'un dosage de 2^e génération avec un dosage de 3^e génération pourrait avoir certains avantages en permettant une évaluation indirecte de la non(1-84) PTH. Ceci demeure cependant du domaine de la recherche pour le moment.

Compte rendu de la présentation

par France Desjarlais

Le résumé fait par Dr D'Amour de sa présentation est très complet. Ce qu'il faut retenir au niveau du laboratoire, c'est qu'il est important de savoir ce que notre méthode de dosage de la PTH mesure, notamment où sont situés les épitopes reconnus par les anticorps de capture et les anticorps de révélation. Différents dosages vont reconnaître différents fragments en circulation. Il y aura peut-être un jour une demande pour effectuer le dosage des fragments C-terminaux de la PTH (C-PTH).

LES INTERFÉRENCES DANS LES TESTS IMMUNOLOGIQUES : QUAND LE LABORATOIRE DE RÉFÉRENCE EST VOTRE PLUS PROCHE VOISIN!

Raymond Lepage, Ph. D., CSPQ, FACBC
Biochimiste clinique, CHUM

Résumé de CV

Le Dr Lepage a fait ses études en biochimie à l'Université de Montréal où il a obtenu son Ph. D. en 1973. Après avoir travaillé successivement aux hôpitaux de Trois-Rivières et Sacré-Coeur de Montréal, le Dr Lepage a poursuivi sa carrière de 1983 à 2000 à l'hôpital St-Luc de Montréal où il a, entre autres, collaboré aux activités de recherche du Dr Pierre D'Amour sur la physiologie de la parathormone, complété les prérequis de Fellow de l'Académie canadienne de biochimie clinique et obtenu son titre de professeur agrégé de clinique à l'Université de Montréal. Après un mandat de 4 ans comme chef du département de biochimie clinique du Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS), le Dr Lepage est de retour depuis juillet 2004 à l'hôpital St-Luc du CHUM où il est responsable de l'automation. Pendant plus de la moitié de sa carrière, le Dr Lepage a dirigé des laboratoires de dosages hormonaux, que ce soit à Montréal ou à Sherbrooke et participé régulièrement aux activités scientifiques des services d'endocrinologie des hôpitaux où il œuvrait. Il est donc particulièrement sensibilisé aux nombreux problèmes qui affectent encore l'interprétation des dosages immunologiques en général, et ceux des hormones en particulier. En effet, malgré l'augmentation notable de la qualité de ces dosages au cours des dernières années, la plupart demeurent encore sensibles à la présence de substances interférentes dans les sérums des patients.

Résumé de la présentation

Les techniques immunologiques font partie de l'arsenal des laboratoires cliniques depuis plus de 30 ans. Réservées au début à la détection de protéines sériques présentes en concentrations relativement élevées, ces techniques sont aujourd'hui appliquées à des centaines de dosages, qu'il s'agisse de celui des médicaments, d'hormones, de marqueurs cardiaques, tumoraux, sérologiques et autres. Il est aujourd'hui hautement improbable qu'un individu soumis à des analyses sanguines n'ait aucun paramètre quantifié par technique immunologique. Une publication récente dans *Annals of Clinical Biochemistry* rapporte les interventions médicales sérieuses (curetage, polychimiothérapie, hystérectomie, etc.) encourues par plusieurs patientes américaines suite à des résultats faussement élevés de bêta-HCG totale. Cette publication s'ajoute à une longue liste accumulée au cours des années et qui implique tour à tour toutes les catégories de molécules mesurées par technique immunologique. Les interférences dans les essais immunologiques varient selon le type de méthode (essai compétitif ou immunométrique), l'origine animale des anticorps, les volumes réactionnels relatifs en cause et parfois en fonction du mélange d'anticorps ou autres protéines présents dans le sang de chaque individu. Nous réviserons dans cette présentation les principales sources d'interférences dans les essais immunologiques et constaterons qu'elles sont malgré leurs origines variées souvent système-dépendantes. Par conséquent, s'il existe des approches pour identifier ces interférences, il sera généralement plus simple d'envoyer le spécimen pour dosage en parallèle dans le laboratoire le plus proche pour peu qu'il dispose d'un système analytique différent.

Compte rendu de la présentation

par Yves Legault

Malgré les parades utilisées par les fabricants de trousse de tests immunologiques pour tenter d'éliminer les interférences analytiques, celles-ci demeurent toujours présentes. En particulier, les anticorps hétérophiles et les anticorps anti-animaux peuvent encore aujourd'hui intervenir pour fausser nos mesures.

Les anticorps hétérophiles sont des anticorps naturels de faible affinité qui ne sont généralement pas spécifiques à une espèce animale. Ils interfèrent surtout dans les essais immunométriques. Quant aux anticorps anti-animaux, ils sont dirigés spécifiquement contre les protéines de l'espèce animale en cause. Ils ont des affinités élevées et peuvent interférer dans tous les types d'essais immunologiques.

La fréquence des interférences dues aux anticorps hétérophiles est très faible, de l'ordre de 0,05 %. Toutefois, compte tenu du volume important des tests immunologiques effectués dans nos laboratoires, le nombre d'interférences pouvant être observé est non négligeable. Il faut donc être vigilant et porter une attention particulière aux résultats incohérents avec la clinique. En cas de doute, une interférence peut être mise en évidence par une non concordance des résultats obtenus soit sur des dilutions sériées, soit par des méthodes analytiques différentes ou encore en présence d'agents bloquants.

Un individu chez qui on a démontré une interférence méthodologique due aux anticorps hétérophiles ou anti-animaux est plus susceptible de connaître des interférences dans d'autres tests immunologiques.

Outre la présence d'anticorps venant interférer avec les tests immunologiques, il y a aussi la possibilité d'interférences avec le traceur, d'effet matrice et d'effet crochet (excès d'antigène).

LE POINT SUR L'HORMONTHÉRAPIE ET SES ALTERNATIVES.

Hélène B. Lavoie, M.D., F.R.C.P.

Endocrinologue, CHUM

Résumé de CV

La Dre Lavoie a obtenu un doctorat en médecine en 1990 et un diplôme d'études spécialisées en endocrinologie et métabolisme de l'Université de Montréal en 1995. Elle détient une certification de spécialiste du Collège des médecins du Québec et du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. Boursière de la Fondation Samuel McLaughlin et du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, elle a complété une formation postdoctorale de 2 années en recherche clinique et fondamentale appliquée à la physiologie des gonadotrophines lors de l'induction de l'ovulation et du vieillissement au Reproductive Endocrine Unit du Massachusetts General Hospital à Boston, sous la direction des Drs Jane E. Hall et William F. Crowley Jr. De retour à Montréal en 1998, elle est nommée professeure adjointe de clinique à la faculté de médecine de l'Université de Montréal. Elle pratique au CHUM (Hôpital St-Luc) et fait de la consultation en endocrinologie de la reproduction chez Procréa. Elle s'occupe principalement d'induction d'ovulation et de spermatogénèse ainsi que de remplacement hormonal.

Résumé de la présentation

À plusieurs niveaux, l'été 2002 a été particulièrement « chaud ». En plus des records de température extérieure, les thermostats internes de nombreuses femmes ménopausées se sont remis à « chauffer » de plus belle suite à l'arrêt en catastrophe de leur hormonothérapie (par elle-même ou leur médecin) suite à la publication hâtive d'une partie des résultats de l'étude WHI (Women's Health Initiative). Ce sont en particulier les résultats sur l'absence de prévention de la maladie coronarienne qui ont pris le monde médical par surprise et ont fait couler beaucoup d'encre! L'équation risque/bénéfice se complique donc en perdant l'argument majeur de la protection cardiaque décrit dans les études antérieures. De plus, le risque d'accident vasculaire cérébral augmenté et les risques de phlébite, d'embolie pulmonaire et du cancer du sein accompagnant l'hormonothérapie ont été confirmés. Au total, les risques semblent désormais dépasser les bénéfices, qu'ils soient au niveau de la masse osseuse, des fractures ou du cancer du côlon. Un examen attentif révèle que l'étude WHI est une étude de qualité mais qui a aussi des défauts : hormonothérapie débutée tardivement pour étudier une prévention dite primaire, absence de stratification, taux d'abandon élevé, sélection d'une population relativement à risque, etc. Quelle conduite doivent suivre les femmes ménopausées et leurs médecins? Peut-on généraliser les résultats de ces études à toutes les préparations hormonales? Comment réagir devant l'agressivité des compagnies pharmaceutiques et de produits naturels profitant du moment de panique pour inonder le marché de lettres sur les bénéfices de leurs produits alternatifs?

Compte rendu de la présentation

par France Desjarlais

Parlant de l'hormonothérapie à la ménopause, Dre Lavoie est d'avis qu'il est rare en médecine qu'une opinion sur un traitement change autant en si peu de temps. La ménopause, qui n'est pas une maladie mais une étape de transition normale, se définit comme une absence de menstruations pendant un an associée à une FSH élevée. Alors que 25 % des femmes vont traverser cette étape sans symptôme, 10 % vont éprouver des symptômes sévères et 10 % vont éprouver des symptômes durant plus de 5 ans. Le but de l'hormonothérapie est de diminuer ces symptômes. On la prescrivait également dans un but de prévention des maladies cardiovasculaires, le monde médical étant convaincu que les œstrogènes exerçaient un effet protecteur sur le cœur, le risque d'infarctus étant plus faible avant qu'après la ménopause. Une méta-analyse de 40 études semblait démontrer l'effet protecteur des œstrogènes mais aucun essai clinique prospectif, randomisé à double insu n'est venu confirmer cette indication qui n'a d'ailleurs jamais été endossée par la FDA. Par contre des études épidémiologiques semblaient démontrer l'absence d'effet protecteur des œstrogènes puisque la pente de la mortalité coronarienne en fonction de l'âge chez la femme ne présentait aucune cassure contrairement à celle observée pour le cancer du sein qui est une maladie reconnue hormonodépendante. Le biais des études sur les effets de l'hormonothérapie proviendrait d'une différence de statut social entre les femmes prenant des hormones et celles n'en prenant pas, les premières étant en général plus minces, plus concernées par leur santé et mieux éduquées que les secondes. Le risque de cancer du sein associé à l'hormonothérapie apparaît minime en particulier si le traitement est de moins de 5 ans. La prise d'œstrogènes seuls non associés à la progestérone apparaît moins risquée. L'hormonothérapie qui vise à soulager les symptômes inconfortables de la périménopause et de la ménopause peut être administrée par différentes voies (orale, transdermique, vaginale et utérine) à différentes doses, de façon à individualiser le traitement, et jusqu'à maintenant aucune alternative n'a démontré une efficacité comparable.

RÉSUMÉ DES PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE

1. Électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose : comparaison des résultats obtenus avec Hydragel protéine et Hydragel IF Penta (Sebia).

France Desjarlais, département de biochimie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, QC, H1T 2M4.

Les résultats de l'électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose obtenus en utilisant la technique Hydragel Protéine (Sebia, Somagen Diagnostics Inc.) ont été comparés à ceux obtenus avec la technique Hydragel IF Penta (immunopenta). Bien que cette dernière soit destinée à la détection des gammopathies dans le sérum par immunofixation avec un antisérum pentavalent (anti-G-A-M-k-l), une électrophorèse des protéines sériques est toujours réalisée conjointement sur le même gel et le protéinogramme ainsi obtenu peut être évalué et interprété.

La corrélation entre les résultats des protéinogrammes obtenus par les 2 techniques pour les 5 bandes usuelles a d'abord été calculée pour 100 échantillons (coefficient de corrélation) : albumine (0,98), alpha-1 (0,89), alpha-2 (0,95), bêta (0,88) et gamma (0,99).

L'interprétation de 947 protéinogrammes obtenus simultanément par les deux techniques a ensuite été comparée. Dans 66 % des cas, l'interprétation était similaire : 244 profils normaux, 158 profils inflammatoires, 132 bandes monoclonales et 91 autres interprétations concordantes (hypoalbuminémie...). Dans 293 cas (31 %), l'interprétation variait mais ne concernait pas la présence ou non de bandes d'allure monoclonale. Une divergence sur la présence de bandes d'aspect monoclonal se retrouvait dans 3 % des cas : 10 cas (1,1 %) où une bande était rapportée à l'immunopenta mais n'avait pas été visualisée à l'électrophorèse sur Hydragel Protéine et 19 cas (2,0 %) où une bande visible avec Hydragel Protéine n'était pas rapportée à l'immunopenta.

Parmi les 10 patients avec une bande monoclonale manquée avec Hydragel Protéine, 3 ont subi un médullogramme, 7 une recherche de protéines de Bence-Jones urinaires et 3 n'ont eu aucun suivi.

Le % de patients avec une bande monoclonale manquée à l'électrophorèse des protéines sur Hydragel Protéine représente 1 % du total et 6 % des patients avec bandes monoclonales.

2. Intérêt de la fibronectine foetale dans la prédiction du travail pré-terme.

St.Louis P¹, Skoll MA², Lalji S², Popovska V², Delisle M², Tam P². ¹Biochimie clinique, Hôpital Ste-Justine, Montréal et ²Obstetrics and Gynecology, Children's and Women's Health Center of BC, Vancouver.

Objectif : Évaluer l'intérêt de la mesure de la fibronectine foetale (FNf) dans la prédiction du travail pré-terme chez nos patientes qui se présentent avec une menace de travail prématuré.

Méthodes : L'étude était effectuée dans deux centres tertiaires. Toutes les patientes qui se présentaient aux cliniques, pendant la période de l'étude, avec âge de gestation de 24 à 34 semaines complétées et une menace d'un accouchement prématuré (MAP) étaient inscrites dans l'étude. Le diagnostic de MAP reposait sur l'existence d'une activité contractile utérine régulière (≥ 2 par 10 minutes) et des membranes intactes. Le consentement des patientes était obtenu pour la prise des échantillons de fluide cervico-vaginal. L'analyse de la FNf était effectuée en utilisant des trousse de la compagnie Adeza Biomedical Corp. (USA). Les cliniciens étaient aveugles aux résultats des analyses pour la FNf. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test pour l'accouchement avant 34 semaines de gestation et l'accouchement à l'intérieur d'une période de 7 jours suivant le test ont été évaluées.

Résultats : 148 patientes avec des résultats fiables ont été inscrites dans l'étude. 27 patientes (18,2 %) ont accouché avant 34 semaines; parmi ces patientes 17 (17/27 = 62,9 %) avaient un résultat positif pour la FNf (sensibilité = 63 %). 15 patientes (10,1 %) ont accouché à l'intérieur de 7 jours de l'analyse de la FNf; 12 d'entre elles (12/15 = 80 %) avaient un résultat positif pour la FNf (sensibilité = 80 %). Les valeurs prédictives négatives basées sur le dosage de la FNf étaient 91,4 % pour l'accouchement avant 34 semaines et 97,4 % pour l'accouchement à l'intérieur de 7 jours de l'analyse de la FNf.

Conclusion : Chez notre population, l'analyse de la FNf semble acceptable comme marqueur pour l'évaluation clinique des patientes qui se présentent avec les symptômes d'un travail pré-terme. La valeur prédictive négative de la FNf apparaît adéquate pour éliminer le diagnostic de travail prématuré. L'apport de ce paramètre permettrait d'éviter le traitement inutile chez les patientes qui n'accoucheront pas avant 34 semaines.

3. Development of a quality assurance program for point-of-care testing.

St.Louis P, Ethier J, département clinique de biochimie, Hôpital Ste-Justine, Montréal.

Objective : To develop and standardise formats for quality assurance of point-of-care testing (POCT) devices.

Methods : A list of parameters to be monitored was prepared and forms were developed to record various parameters. This preliminary report describes some of our results and directions that are being developed. These apply primarily to instrumented POCT.

Results : The parameters chosen to ensure quality assurance (QA) fall into two categories : 1) system/device and 2) system utilisation. The following are some of the category sub-headings. For the device category sub-headings include : a) characteristics of instrument performance and reliability b) reagents/material handling c) quality control (QC) and d) maintenance. System utilisation sub-headings include : a) operator training and certification b) testing

protocol including operator and patient identification c) result reporting d) confirmatory testing and critical or action values e) infection control and f) proficiency testing. Among the QA indices we monitored were included : 1) operator and patient identification 2) results recorded in patient chart 3) test usage : QC/patient result ratio, frequency of QC repeats, frequency of patient repeats 4) instrument malfunction and error messages : types and frequencies 5) adherence to critical values protocols 6) adherence to instrument maintenance and infection control protocols.

Conclusions : QA and quality improvement in relation to POCT is facilitated by the implementation of algorithms based on selected parameters. These parameters are generally similar to those routinely applied in the context of good laboratory practice specifically modified for POCT. The establishment and monitoring of selected QA indices and communication of these results with users help minimise errors and improve efficiency.

4. Extraction automatisée du sirolimus du sang total avec un Aspec XL4 de Gilson pour analyse en HPLC-UV. Bernard Vinet, département de biochimie, CHUM Hôpital Notre-Dame, 1560 Sherbrooke Est, Montréal, Qc, H2L 4M1. bernard.vinet.chum@ssss.gouv.qc.ca

L'analyse du sirolimus sanguin par HPLC-UV représente une somme considérable de travail, celle-ci étant imposée par la longueur du processus d'extraction par des solvants organiques. La capacité analytique est limitée à une vingtaine de spécimens par jour. L'extraction est compliquée par la faible concentration du sirolimus à des niveaux thérapeutiques (5 à 15 ng/mL) et par les nombreux constituants sanguins pouvant être co-extraits et potentiellement interférer dans les chromatogrammes.

Après une étude approfondie de tous les facteurs pouvant affecter l'extraction et la récupération du sirolimus du sang total, une nouvelle méthode d'extraction en phase solide avec des mini-cartouches de C18 a été développée. La méthode d'extraction a été conçue pour être automatisée avec l'Aspec XL4 de Gilson. Cet appareil réalise le transfert automatique des liquides sur les cartouches d'extraction. Il est totalement programmable et fait appel à la technologie des bras XY. Bien que n'étant pas plus rapide qu'un manipulateur humain, l'automate apporte une contribution importante. Il peut fonctionner sans surveillance et améliore considérablement la précision de l'analyse. La productivité du laboratoire s'avère nettement améliorée, permettant l'analyse de plus de 50 spécimens au cours d'une seule journée régulière.

Combinée à l'analyse HPLC avec injection automatisée, cette procédure d'extraction représente un niveau d'automatisation jamais décrit pour l'analyse HPLC-UV du sirolimus dans le sang total. La précision de jour en jour est nettement améliorée avec des coefficients de variation inférieurs à 10 %. Une description détaillée de la méthode et l'effet des divers facteurs affectant la récupération du sirolimus du sang total seront présentés.

PRIX DE LA DEUXIÈME MEILLEURE AFFICHE.

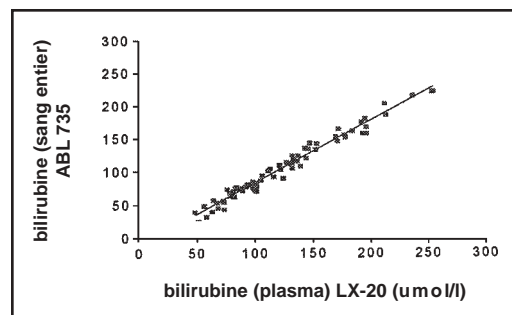
5. Bilirubine néonatale à 48 heures de vie. Cousineau J, Anctil S, Carceller A, Chevalier I, Gonthier M, Bonnin A, et Delvin E, départements de biochimie clinique et de pédiatrie, Hôpital Ste-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec.

Introduction : Le dosage de la bilirubine à 48 h de vie est particulièrement intéressant puisqu'il correspond au congé pour la majorité des nouveau-nés et permet une surveillance de l'ictère du nouveau-né (NN).

Buts : Comparer dans une population de NN à terme une méthode de dosage photométrique de la bilirubine sur le sang total à une méthode enzymatique sur le plasma.

Patients et méthodes : Les prélèvements capillaires ont été obtenus par ponction sur le talon de 44 NN à 48 ± 12 heures de vie; âge gestationnel : $39,5 \text{ sem} \pm 1,3$. Les échantillons, conservés sur glace, ont été analysés au laboratoire central moins d'une 1/2 heure après le prélèvement. La bilirubine sur le sang entier est mesurée sur un appareil de gaz ABL 735 (Radiometer) et la bilirubine plasmatique par une méthode enzymatique (multi-analyseur LX-20, Beckman/Coulter). Les statistiques descriptives ont été calculées avec le logiciel GraphPad PRISM 3®.

Résultats : Le coefficient de variation des différents contrôles de bilirubine aux concentrations de 95 à 439 $\mu\text{mol/L}$ est inférieur à 3 % pour les deux méthodes utilisées. Le coefficient de détermination entre les deux méthodes (R^2) est de 0,96. La valeur moyenne de bilirubine mesurée sur le sang total est inférieure à celle obtenue par méthode enzymatique ($p < 0,001$).



Conclusion : La mesure de la bilirubine sur l'ABL 735 permet l'utilisation d'un volume réduit de sang avec un temps réponse rapide. Les résultats des deux méthodes se comparent lorsqu'un facteur de correction est appliqué.

6. Intérêt de la cystatine-C en oncologie pédiatrique. Djemli A, Merouani A, Lambert R, Moghrabi A, Bernstein M, Robitaille P, St-Louis P et Delvin EE, services de biochimie, néphrologie, hématologie et imagerie médicale, Hôpital Ste-Justine, Montréal, Québec.

Introduction : La mesure du taux de filtration glomérulaire (TFG) est essentielle pour évaluer et suivre leur fonction rénale chez des patients atteints de néoplasies et traités par chimiothérapie. Étant donné que la chimiothérapie peut entraîner une néphrotoxicité, la mesure du TGF doit être fiable.

Objectif : Comparer la cystatine-C sérique comme marqueur du TFG avec la méthode isotopique de référence. La cystatine-C sera aussi comparée à la créatinine sérique et la formule de Schwartz, outils pour le suivi en routine. **Protocole expérimental** : 28 patients avec néoplasies : 18 filles et 10 garçons, âge moyen = 9,4 ans [2-20ans] ont été inclus dans cette étude. Le TFG a été déterminé par la clairance du ^{99m}Tc -DTPA. Un échantillon sérique, avant l'administration de l'isotope, a été conservé à -80°C pour le dosage de la cystatine-C et la créatinine. Ces variables ont été mesurées respectivement par néphélométrie sur l'IMAGE[®] et colorimétrie sur le multi-analyseur LX20[®] (Beckman-Coulter). La formule de Schwartz pour l'estimation du TFG est basée sur la créatinine sérique, l'âge et une constante K. Les tests de corrélation ont été analysés par GraphPad-Prism version 3.00.

Résultats : 46 mesures de cystatine-C et de TFG par méthode isotopique ont été effectuées chez les 28 patients. La cystatine-C est plus étroitement corrélée avec le TFG mesuré par la clairance du ^{99m}Tc -DTPA ($r^2 = 0,4225$, $p < 0,0001$) que ne le sont la créatinine sérique ($r^2 = -0,2809$, $p = 0,0001$) et la formule de Schwartz ($r^2 = 0,1764$, $p = 0,003$).

Conclusion : La mesure de la cystatine-C sérique représente un outil biochimique simple à exploiter pour le suivi des patients en oncologie pédiatrique. Elle pourrait être un substitut de la méthode de référence, trop astreignante chez des enfants très malades. Elle pourrait aussi être utilisée comme marqueur du TFG en routine. Des données supplémentaires sont toutefois nécessaires pour corroborer ces hypothèses.

PRIX DE LA MEILLEURE AFFICHE.

7. La testostérone biodisponible dans le diagnostic de l'andropause. Gilles Brisson, Ph. D.

En 2003, ISSAM définissait l'hypogonadisme masculin lié à l'âge comme un syndrome biochimique caractérisé par une diminution des androgènes dans le sérum avec ou sans diminution de la sensibilité aux androgènes. Certains proposent comme approche diagnostique la mesure de la testostérone totale alors que d'autres préconisent soit la mesure de la testostérone biodisponible (TBmes) ou l'estimation de la testostérone biodisponible (TBcal).

But de l'étude : Nous avons analysé les bilans andrologiques (438) effectués pour établir un diagnostic d'andropause pour vérifier si la TBcal se comparait avec la méthode de mesure de la TB par précipitation au sulfate d'ammonium et analyser la corrélation avec la LH.

Protocole expérimental : L'isolation de la testostérone biodisponible (TBmes) a été réalisée par la méthode de précipitation au $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ suivie de la mesure de la testostérone sur le surnageant par une méthode adaptée sur l'ACS-180. Le TBcal a été réalisé en utilisant la formule préconisée par Vermeulen basée sur la mesure de la testostérone totale et de la SHBG. La LH a été mesurée sur l'ACS-180 (Bayer) et la SHBG sur l'Immulite (DPC).

Résultats : L'analyse des bilans andrologiques a démontré que l'âge moyen pour un diagnostic d'andropause était de $56,7 \pm 7,6$ ans. La distribution de la TT du groupe investigué démontre que 45 % des individus ont une $\text{TT} > 13$ nmol/L et que près de 90 % des individus ont une SHBG comprise entre 10 et 55 nmol/L. 60 % des individus démontrent une $\text{LH} < 4$ UI/L, 30 % entre 4-7 UI/L et 10 % des individus ont une $\text{LH} > 7$ UI/L. L'étude de corrélation entre TBmes et la TBcal démontre une concordance de 81,4 % en considérant la limite inférieure des deux méthodes (TBmes : $< 3,5$ nmol/L; TBcal : $< 4,5$ nmol/L). L'analyse des résultats discordants démontre que la TBmes présente une meilleure corrélation avec la LH et que la TBcal ne permet pas d'identifier les patients avec une LH élevée.

Conclusion : La mesure de la testostérone totale n'est pas un bon critère diagnostique de l'hypogonadisme chez l'homme. Le calcul de la testostérone biodisponible par la formule de Vermeulen ne permet pas d'identifier les cas d'hypogonadisme lorsque la testostérone totale est = ou $>$ à 13 nmol/L. Il n'existe aucune corrélation entre la TBcal et le taux de LH. En utilisant le seuil inférieur de la normale de 3,5 nmol/L, il existe une corrélation entre la TBmes et les taux augmentés de LH retrouvés chez les patients en hypogonadisme. Les résultats démontrent que la fraction biodisponible de la testostérone exerce la rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

8. Évaluation de la détection des acylglycines par GC/MS en mode d'ionisation électronique. Pierre Allard^{1, 2} et Mark S. Korson¹. ¹ Tufts New England Medical Center, Boston, MA, USA; ² Hôpital Ste-Justine, Montréal, Qc.

But : L'évaluation des acylglycines urinaires par les centres de référence en maladies métaboliques est réalisée par spectrométrie de masse en tandem ou par GC/MS en mode d'ionisation chimique. Comme ces instruments ne sont généralement pas disponibles dans les plus petits centres, nous avons voulu déterminer si les acylglycines pourraient être quantifiés de façon sensible et précise à l'aide d'un GC/MS en mode d'ionisation électronique (EI). **Protocole expérimental** : En se basant sur des méthodes déjà publiées, nous avons évalué si des acylglycines sélectionnées produisaient un seul dérivé de forte intensité ou plusieurs dérivés d'intensité variable, ces pics surnuméraires correspondant à un problème souvent rencontré. Les méthodes publiées ont été adaptées afin de maximiser la production d'un seul dérivé. Pour déterminer si cette méthode pouvait être utilisée cliniquement, des valeurs de référence préliminaires ont été établies et des échantillons urinaires de patients ont été analysés.

Résultats : Parmi les quelques agents de dérivation étudiés, le BSTFA qui est l'agent le plus fréquemment utilisé pour l'analyse des acides organiques ne permet pas de quantifier adéquatement les acylglycines. Par contre, un mélange de 30 % pyridine et 70 % MSBSTFA permet

d'obtenir un pic unique ou majeur. L'analyse d'échantillons urinaires provenant de patients atteints d'acidémie propionique, isovalérique, glutarique, 3-méthylcrotonique et de désordre d'oxydation des acides gras à chaînes moyennes montre dans chacun des cas des valeurs d'acylglycines diagnostiques en dehors des valeurs de référence.

Conclusion : Nos résultats préliminaires démontrent qu'il semble possible de quantifier de façon adéquate les acylglycines par GC/MS en mode EI. Une validation plus étendue doit cependant être réalisée avant d'intégrer cette technique à la pratique clinique.

9. Prévalence et impact clinique des faux positifs pour la mesure de l'ammoniémie dans un hôpital pédiatrique. Maranda B¹, Lambert M¹, Cousineau J², ¹Service de génétique, ²Dépt. de biochimie clinique, Hôpital Ste-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec.

Introduction : La mesure de l'ammoniaque plasmatique est critique pour le diagnostic et le suivi de plusieurs erreurs innées du métabolisme, spécialement des enzymopathies du cycle de urée. Le dosage de l'ammoniac est sujet à des erreurs préanalytiques (prélèvement, transport, entreposage...) et analytiques. L'impact clinique des faux positifs est nuisible aux patients puisqu'ils génèrent des prélèvements et analyses additionnels, une hospitalisation prolongée et une diète spéciale.

Buts : Nous avons évalué la prévalence et l'impact clinique des faux positifs des résultats d'ammoniémie plasmatique et établi les facteurs préanalytiques susceptibles de mener à un faux positif.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur une période de 28 mois à partir de la base de données du laboratoire de biochimie. Les dossiers des patients ayant présenté une valeur d'ammoniémie élevée avec une valeur subséquente normale ont été révisés. Nous avons collecté 1880 résultats chez 479 patients. Un algorithme pour identifier les faux positifs a été élaboré.

Résultats : Les concentrations plasmatiques d'ammoniac s'échelonnent de 5 à 1863 mmol/L (médiane : 57 mmol/L). Les médianes sont significativement différentes chez les nouveau-nés (NN) (< 1 mois) et les patients plus âgés avec respectivement une médiane de 65 et 50 mmol/L. Sur les 1168 résultats d'ammoniémie provenant de patients (151) sans maladie métabolique, 34 % des résultats sont supérieurs aux valeurs de référence. Les patients hospitalisés de plus de 1 mois génèrent plus de 60 % des résultats anormaux.

Conclusion : 48 % des patients ayant présenté un épisode d'hyperammoniémie sont en fait de faux positifs. De plus, il est d'intérêt de souligner le long délai (7,9h) chez les patients hospitalisés entre une valeur d'ammoniémie élevée et un contrôle subséquent. De plus, bien que ces données soient basées sur un petit nombre, les prélèvements capillaires sont surreprésentés parmi les faux positifs. L'impact clinique de ces trop nombreux faux positifs

demeure toutefois limité mais non négligeable surtout chez ceux souffrant de maladie métabolique.

10. Microalbumine sur Cobas Integra 800 : révision du calcul des résultats de faible concentration. Gaston Daigle, service de biochimie, C. H. Rég. du Grand-Portage, Rivière-du-Loup, Québec, G5R 2A4.

Les résultats de microalbumine obtenus sur Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Laval, Qc) ont été comparés à ceux obtenus par une autre méthode immunoturbidimétrique (Microalbumin, Randox, Mississauga, On) analysés sur Cobas MIRA. Le principe de la méthode repose sur la mesure d'absorbance à 340 nm d'un complexe albumine-anticorps de l'échantillon comparé à des étalons d'albumine. La méthode sur Integra mesure des concentrations d'albumine entre 6,3 et 193 mg/L tandis que la méthode Randox permet de doser des concentrations d'albumine entre 0 et 204 mg/L. Une étude comparative a été faite sur 99 spécimens d'urine analysés par les deux méthodes afin de vérifier si la lecture des résultats de l'Integra, au niveau de la portion inférieure de la courbe de calibration, peut être améliorée.

L'étude de corrélation fournit les paramètres de régression suivants : $y = 0,9723x + 7,54$ mg/L où $r = 0,9917$ et $n = 99$. La valeur de l'ordonnée à l'origine représente le biais entre les deux méthodes, les résultats de l'Integra 800 étant plus élevés de 7 mg/L. Cette constante nous permet de corriger à la baisse les résultats obtenus sur Integra 800, les rendant tout à fait comparables à ceux obtenus par la méthode de Randox. Après re-calcul, l'équation de régression devient : $y = 0,97x + 0,54$ mg/L où $r = 0,9917$ et $n = 99$.

L'étude d'imprécision intéressais avec les contrôles de qualité interne, sur Integra 800, détermine des coefficients de variation de 4,4 % et de 2,7 % pour des concentrations respectives de 9,4 et 70,7 mg/L ($n = 141$). Le groupe de comparaison des pairs publie des CV de 15,3 % (à 10,01 mg/L) et 4,4 % (à 68,93 mg/L). La méthode Randox montre des coefficients de variation de 13,2 %, 5,8 % et 5,3 % pour des concentrations respectives de 16,0, 25,4 et 46,3 mg/L ($n = 53$) pour d'autres lots de contrôles de qualité. Une correction du programme d'analyse de la méthode sur Integra 800 permet une mesure plus exacte de la microalbumine dans les niveaux bas. De plus, la précision du dosage est supérieure à celle de notre méthode précédente.

11. Développement d'une méthode d'analyse des calculs rénaux par spectrophotométrie infrarouge couplée à un système Golden Gate-ATR. Marc Letellier, département de biochimie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Hôpital Fleurimont, Sherbrooke, Qc, J1H 5N4

Nous avons développé une méthode d'analyse des calculs rénaux sur un spectrophotomètre infrarouge couplé à un système Golden Gate-ATR (attenuated total reflectance)

(Excalibur 3000MX-FT-IR de la compagnie Digilab). Ce système permet l'analyse directe des calculs rénaux par réflexion sans utilisation de pastilles de KBr ou d'émulsion. Le calcul rénal est broyé directement sur le système Golden Gate et analysé. Cette méthode permet l'analyse d'un calcul aussi petit que 1 mm³. Le spectre infrarouge obtenu est comparé, à l'aide d'un logiciel (UMPIRE-DDG, Thermal-Lube, Montréal) à une banque de spectres que nous avons développée.

La banque de spectre a été développée à l'aide de composés purs, de mélanges de composés binaires et tertiaires ainsi que par comparaison de spécimens avec un laboratoire de référence. Un modèle mathématique a également été développé pour la détermination relative de chacune des composantes de mélanges binaires et tertiaires.

Les calculs rénaux, vésicaux, biliaires ou urétérales sont broyés, déposés sur la fenêtre de lecture de l'appareil et analysés. Les spectres obtenus sont comparés à l'aide du logiciel à la banque de spécimen qui nous indique les spectres les plus rapprochés de notre échantillon. L'inspection visuelle des spectres est cependant requise pour la confirmation du résultat. Les calculs peuvent également être fragmentés et les différents fragments analysés séparément.

En conclusion, l'analyse des calculs rénaux par cette méthode est simple, rapide, robuste, reproductible et requiert une faible quantité d'échantillon.

12. Détermination des valeurs de référence pour la SHBG, les testostérone totale (TT), libre (FTcalc) et biodisponible (BTcalc) calculées avec l'Immulite 2000 (DPC). Denis Thibeault, Silva Berejikian et Élisabeth MacNamara, département de médecine diagnostique, Hôpital Général Juif de Montréal, 3755 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Mtl, Qc, H3T 1E2, Canada.

Avec l'augmentation croissante des demandes de dosage radioimmunométrique pour la testostérone libre (FT) et l'arrivée de méthodes de dosage immunométriques automatisées pour la SHBG et la TT, il est maintenant possible de remplacer le dosage de la FT par des calculs des testostérone libre (FTcalc) et biodisponible (BTcalc). À partir des résultats obtenus pour plus de 600 hommes et femmes, nous avons donc déterminé les valeurs de référence pour les mesures de SHBG et TT avec l'Immulite 2000 (DPC). Pour compléter, nous avons ensuite estimé les valeurs de référence pour les calculs de testostérone libre (FTcalc) et biodisponible (BTcalc) à l'aide des équations de Vermeulen.

Les valeurs de référence regroupées par décennie pour la TT chez les hommes (H) et les femmes (F) varient respectivement de 6,8 à 29,6 et 0,5 à 3,8 nmol/L (16 – 90 ans). Pour la SHBG, nous avons trouvé pour les H et les F des valeurs variant respectivement de 8,7 à 82,1 et 12,6 à 121,8 nmol/L. Avec le calcul de FTcalc, nous avons obtenu pour les H et les F des valeurs variant respectivement de 84,2 à 864,7 et 6,3 à 73,2 pmol/L. Enfin, nous avons estimé les valeurs de référence pour la BTcalc pour les H et les F respectivement de 1,9 à 20,9 et 0,1 à 1,7 nmol/L.

Pour conclure, nous constatons que les valeurs de référence trouvées par décennie avec TT, SHBG, FTcalc et BTcalc varient beaucoup plus chez l'homme que chez la femme. Les données obtenues chez la femme peuvent même être réunies en deux principaux groupes d'âges : 18 à 50 et 50 à 90 ans.

13. Évaluation multimodale de la performance analytique en contrôle externe. Francine Morin-Coutu, Annie Charron et Frédéric Bouthiette, Bureau de contrôle de qualité, Sherbrooke, Qc.

Il existe plusieurs modèles d'évaluation de la performance analytique à l'intérieur des programmes d'assurance qualité en biochimie. Les principaux modèles utilisent essentiellement comme paramètre une valeur cible (moyenne du groupe de pairs ou méthode de référence) et une tolérance (analytique ou biologique).

Le Bureau de contrôle de qualité s'est intéressé à comparer, à partir de sa base de données, l'impact de l'application de ces différents modèles sur le nombre d'alertes générées. Pour ce faire, un outil a été développé, sur fichier Excel, permettant simultanément à trois niveaux d'analyses (A, B, C) d'illustrer graphiquement le nombre d'alertes associées à l'application de différents modèles d'évaluation :

A : l'ensemble des résultats d'un même paramètre.

B : chacun des spécimens d'un même paramètre, en ordre croissant de concentration en identifiant les valeurs de référence patients usuelles.

C : chacun des spécimens d'un même paramètre par système analytique.

Trois paramètres (cholestérol total, cholestérol-HDL et cholestérol-LDL) ont été choisis pour illustrer la capacité de ce nouvel outil à fournir rapidement des représentations graphiques pour comparer le modèle québécois actuel à deux autres modèles d'évaluation de la performance, soit :

Tolérance = CLIA		tolérance = CLIA
Valeur cible = groupe de pairs	versus	valeur cible = méthode de référence
Tolérance = CLIA		tolérance = biologique
Valeur cible = groupe de pairs	versus	valeur cible = groupe de pairs

L'utilisation de ce nouvel outil, par sa rapidité d'application et la facilité d'interprétation, permet l'application avantageuse de différents modèles d'évaluation de la performance du programme externe d'assurance qualité.

Remerciements : Ce projet a été rendu possible grâce à la permission accordée par le comité d'assurance qualité d'utiliser la banque de données du programme externe et à la contribution financière du gouvernement fédéral (projet Emploi Été) ainsi que de la Société québécoise de biologie clinique. Enfin, nous remercions l'équipe du secrétariat du Bureau de contrôle de qualité pour son support dans la rédaction de ce document.



PRIX EXCELLENCE SQBC 2004

POUR

- ❖ La somme colossale d'énergie qu'il a investie dans l'organisation de plusieurs congrès annuels de la SQBC et ce à titre de président du congrès.
- ❖ Son implication à la promotion de la biochimie clinique au niveau de l'Ordre des chimistes du Québec notamment en tant que président du comité de biochimie clinique depuis plus de 10 ans.
- ❖ Sa vision élargie de la mission de la SQBC ayant entraîné la modification de la charte de la société pour devenir la Société québécoise de biologie clinique.
- ❖ Son implication au niveau du conseil de la SQBC en tant que trésorier pendant 6 ans (1987-1993) puis président pendant 3 ans (1996-1999).
- ❖ Son acharnement à obtenir des bourses du Ministère de la santé pour la formation de résidents en biochimie clinique.
- ❖ Son implication dans la création des bourses de distinction de la SQBC pour les résidents en biochimie clinique.
- ❖ Son engagement dans l'enseignement de la biochimie clinique et dans la formation de résidents.

LE PRIX EXCELLENCE SQBC 2004

A ÉTÉ REMIS

À

Dr Jean-Pierre Émond

QUELLE EST L'UTILITÉ DU DOSAGE DES β -TÉLOPEPTIDES C-TERMINAUX DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUFFRANT D'OSTÉOPOROSE?

Robert Robitaille¹ et Pierre Dagenais²

¹Résident en biochimie clinique
Département de biochimie
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
5415 boul. de L'Assomption
Montréal, Qc, H1T 2M4
rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca

²Rhumatologue
Service de rhumatologie
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

L'OSTÉOPOROSE EN BREF

L'ostéoporose est définie comme un désordre squelettique caractérisé par une résistance osseuse compromise qui prédispose à un risque accru de fractures (1). Au Canada, 1 femme sur 4 et 1 homme sur 8 souffrent d'ostéoporose (2). On estime que la fréquence de l'ostéoporose va augmenter énormément dans les prochaines années à cause du vieillissement de la population. En effet en 2041, plus de 25 % de la population sera âgée de plus de 65 ans (3). L'ostéoporose est une maladie dont la morbidité est associée à un coût médical, social et financier très élevé (1,3 billion de \$ en 1993 seulement pour les soins aigus) (4). Le taux de mortalité associé aux fractures de la hanche causées par l'ostéoporose est de 20 % supérieur à celui observé chez des patientes du même groupe d'âge (5). Les taux de surmortalité sont encore plus élevés chez l'homme (5). L'ostéoporose cause plus de décès que le cancer du sein chez la femme. En effet, une femme a 1 chance sur 6 de se fracturer la hanche (taux de surmortalité de 20 %) contre 1 chance sur 9 de développer un cancer du sein (taux de surmortalité de 24 %) (6).

Diagnostic de l'ostéoporose

La résistance osseuse est le reflet de la qualité de l'os et de sa densité. Comme aucune méthode n'existe pour mesurer la qualité de l'os, le diagnostic de l'ostéoporose repose sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Sur le plan de l'interprétation, la DMO obtenue pour le patient est comparée à la DMO moyenne pour une population jeune de même sexe et de même origine ethnique. On assigne alors au patient une note T (*T-score*) qui est définie comme le nombre d'écart-types (SD) au-dessus ou au-dessous de la DMO moyenne. L'ostéoporose est définie comme une note $T \leq 2,5$ (6,7). La DMO se mesure à l'aide de la méthode d'absorptiométrie biénergétique à rayons X. Le dépistage à l'aide de cette technologie est recommandé pour les personnes âgées de plus de 65 ans ou pour celles de moins de 65 ans qui ont un facteur de risque majeur (fracture vertébrale, fracture de fragilité, histoire familiale d'ostéoporose, ostéopénie, etc.) ou 2 facteurs de risque mineurs (arthrite rhumatoïde, histoire d'hyperthyroïdie, diète faible en calcium, tabagisme, alcool, caféine, poids corporel < 57 kg, perte de poids de > 10 % après l'âge de 25 ans et héparinothérapie chronique) (6).

Thérapie de l'ostéoporose

Au cours des dernières années, la multiplication du nombre de traitements disponibles, pharmacologiques ou autres, a fait en

sorte qu'une stratégie thérapeutique individualisée peut être envisagée pour chaque patient. Sur le plan pharmacologique, les bisphosphonates et le raloxifène sont utilisés en première ligne dans le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose en post ménopause (6). L'hormonothérapie de remplacement ovarien (HTR) à l'œstrogène et à la progestine (progestérone) est utilisée en première ligne dans le traitement préventif et en deuxième ligne dans le traitement curatif (6). La calcitonine par voie nasale est utilisée en deuxième ligne dans le traitement curatif alors que la hPTH [1-34] devrait être utilisée en première ligne dans le traitement curatif de l'ostéoporose sévère (6).

Suivi de l'efficacité des traitements

Comme l'ostéoporose se définit par une faible DMO, le suivi de l'efficacité des traitements se fait généralement par une mesure de la DMO (étalon-or). Cependant, en milieu clinique, la variabilité intra-individuelle à long terme pour des analyses répétées de DMO est de 2 % à 4 % (8). La perte osseuse moyenne est de 1 % à 2 % par année pour une femme ménopausée et encore moins chez un homme (8). Donc, 2 à 3 ans sont nécessaires avant qu'une valeur répétée de DMO soit significativement différente de la valeur de base (8,9). D'un point de vue clinique, cet intervalle est très long. En effet, le fait de ne pas connaître rapidement l'efficacité d'un traitement à diminuer le risque de fracture, jumelé à la survenue d'effets indésirables associés à la prise de ces médicaments, peut expliquer en partie la faible observance thérapeutique chez un grand nombre de patients (10). De même, le médecin doit attendre au moins un an avant de modifier la stratégie thérapeutique (modification du dosage ou du médicament) dans le cas où le patient ne répond pas de façon satisfaisante au traitement initial. De récents travaux suggèrent une solution de rechange à la DMO pour faire un suivi plus rapide de la réponse au traitement de l'ostéoporose : la mesure des indicateurs biologiques du métabolisme osseux.

Indicateurs du métabolisme osseux

Les indicateurs biologiques du métabolisme osseux sont de deux types : les indicateurs de la formation osseuse ou de l'activité des ostéoblastes et les indicateurs de la résorption osseuse ou de l'activité des ostéoclastes (11). En général, les indicateurs du métabolisme osseux peuvent être dosés dans le sérum ou l'urine. L'ostéocalcine, la phosphatase alcaline et les propeptides du collagène de type I sont des indicateurs de la formation osseuse (11). Des trois indicateurs de la formation osseuse, la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine sont les plus fréquemment analysées (11). Les fragments réticulés (*cross-*

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, PCO₂, PO₂

Ca⁺⁺, Na⁺, K⁺

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



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



Connectivity Industry Consortium

links) du collagène, soient les pyridinolines (désoxypyridinoline et pyridinoline) et les télopeptides C- et N-terminaux, ainsi que la phosphatase acide sérique, le galactosyl hydroxylysine et l'hydroxyproline urinaires sont des indicateurs de la résorption osseuse. Des différents marqueurs de la résorption, les *cross-links* du collagène semblent être les plus sensibles et les plus spécifiques (11). Cependant, la variabilité biologique des indicateurs porte ombrage à leur utilisation en clinique (variabilité intra-individuelle de 5 % à 30 % pour les indicateurs sériques et de 10 % à 50 % pour les indicateurs urinaires) (12). C'est d'ailleurs la raison pour laquelle ces marqueurs n'ont pas fait l'objet de recommandations quant à leur utilisation pour le suivi des patients par la Société canadienne d'ostéoporose (6).

β-télopeptides C-terminaux

Lors d'une augmentation physiologique (vieillesse) ou pathologique (ostéoporose) de la résorption osseuse, la dégradation du collagène de type I qui compose plus de 90 % de la matrice organique osseuse est accélérée entraînant une augmentation de la concentration sanguine des fragments réticulés du collagène (télopeptides) (13). Parmi les fragments de collagène de type I retrouvés dans le sang, les β-télopeptides C-terminaux (β-CTX), qui sont constitués de deux chaînes de 8 acides aminés reliées transversalement entre elles en différents points, sont spécifiques de la résorption du collagène osseux. En effet, la spécificité est assurée par la transformation (isomérisation), lors du vieillissement de l'os, de l'acide α-aspartique présent dans les télopeptides C-terminaux en acide β-aspartique (14). Le dosage des β-CTX se fait par technique ELISA manuelle (Serum CrossLaps, Nordic Bioscience Diagnostics A/S) ou automatisée sur l'Élecsys (β-CrossLaps/sérum, Roche Diagnostics). La technique manuelle est une méthode chromogène en mode sandwich à une étape utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés contre la même séquence peptidique linéaire suivante : EKAHD-β-GGR sur l'extrémité C-terminale de la chaîne alpha du collagène de type 1 (15). Le premier anticorps est marqué à la biotine et le second est couplé à la peroxydase. Les complexes immuns se lient aux micropuits tapissés de streptavidine. Après un lavage, le substrat chromogène tétraméthylbenzidine est ajouté pour permettre la réaction enzymatique. Le test manuel permet donc de quantifier tous les fragments de dégradation du collagène de type I contenant deux fois l'octapeptide isomérisé décrit précédemment, peu importe la molécule de pontage qui les relie. La technique automatisée est dérivée de la technique manuelle car les deux anticorps monoclonaux reconnaissent le même octapeptide isomérisé. La technique automatisée est une électrochimiluminescence en mode sandwich dont le premier anticorps est marqué à la biotine et le second au ruthénium. Les complexes immuns sont immobilisés sur des microparticules tapissées de streptavidine qui se lie à la biotine. Le mélange réactionnel est transféré dans une cellule de mesure dans laquelle les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. La fraction libre est éliminée par passage d'une solution de lavage puis une différence de potentiel est appliquée à l'électrode ce qui déclenche la production de luminescence mesurée par un photomultiplicateur. Le test β-CrossLaps/sérum permet donc lui aussi de quantifier tous les fragments de dégradation du collagène de type I contenant deux fois l'octapeptide isomérisé.

APPLICATION CLINIQUE DU DOSAGE β-CTX SÉRIQUE

Performance analytique

Basés sur les variations biologiques des β-CTX, les objectifs analytiques (exprimés en coefficient de variation ou CV) définissant la performance analytique minimale, désirable et optimale sont égaux ou plus petits à 12,5 %, 8,4 % et 4,2 % respectivement (16). Sur la base de la variabilité intralaboratoire, Pagani a démontré que la méthode β-CrossLaps/sérum répondait aux exigences de performance analytique désirable (CV interassais ≤ 6 %) (16). En tenant compte du CV interassais obtenu pour le contrôle renfermant la plus grande quantité de β-CTX (niveau important pour la décision clinique), la méthode β-CrossLaps/sérum répond aux exigences de performance analytique optimale (CV ≤ 2,6 %) (16). Ces résultats ont été confirmés par Garnero et al. (CV intra-essai < 4,1 %, CV interassais 5,7 %) (17), par Okabe et al. (CV intra-essai ≤ 2,6 %, CV interassais ≤ 4,1 %) (18) et par Schmidt-Gayk et al. (CV interassais ≤ 5,2 %) (19). De plus, ces résultats se comparent avantageusement à l'imprécision interassais obtenue avec la méthode ELISA manuelle (CV ≥ 6,7 %) (19-21). Des études de comparaison avec la méthode ELISA manuelle ont démontré une bonne corrélation ($r \leq 0,82$) (16,17). Sur la base de la variabilité interlaboratoires, l'imprécision obtenue lors d'un programme européen de contrôle externe de la qualité était < 10 % (19). Encore une fois, ce résultat se compare avantageusement aux résultats généralement obtenus avec des immunoessais manuels pour le dosage des indicateurs du métabolisme osseux (CV > 10 %) (19). Selon une étude multicentrique sur la performance analytique des indicateurs du métabolisme osseux, il semble que la méthode β-CrossLaps/sérum soit facile à introduire dans son laboratoire (19). Donc, en matière de précision et d'exactitude, la méthode de mesure des β-CTX par la méthode β-CrossLaps/sérum se compare avantageusement à la méthode ELISA manuelle. De plus, à la limite supérieure des valeurs de référence (niveau important pour la décision clinique), le niveau de précision est optimal et les exigences de performance analytique sont respectées.

Variations préanalytiques

Sur une période de 24 heures, la résorption osseuse est maximale entre 05h00 et 08h00 et est minimale tard dans l'après-midi (22). Les β-CTX sériques, comme la plupart des indicateurs de résorption osseuse, sont donc soumis à une variation circadienne significative (± 40 %) (22). Cette variation est indépendante du sexe, de l'âge, de la ménopause, de la posture, de la lumière et du cortisol. Cependant, elle peut être grandement atténuée par le jeûne qui réduit l'amplitude de la variation à ± 10 % (22). Les niveaux des β-CTX sériques diminuent lorsque le pH du sérum diminue et cette diminution est plus rapide si la température de l'échantillon augmente (23). Il est donc recommandé de centrifuger les échantillons de sang sans délai et de les entreposer à 4°C pour un maximum de 5 jours ou à -70°C pour une conservation à long terme (23). De 20 à 39 ans, les niveaux des β-CTX sériques sont plus élevés chez l'homme que chez la femme (24,25). Par la suite, les niveaux des β-CTX sériques sont plus élevés chez la femme que chez l'homme. Généralement, de 30 à 59 ans, les niveaux de β-CTX sériques augmentent chez la femme pour atteindre un plateau. Après la ménopause, les niveaux des β-CTX sériques demeurent relativement stables (24,25). En plus de

l'ostéoporose, la plupart des maladies du métabolisme osseux et des désordres endocriniens qui affectent l'os sont associées avec une augmentation des niveaux des β -CTx sériques. Dans la maladie de Paget, une modification du degré de β -isomérisation du collagène de type I est observée et peut fausser les résultats du dosage des β -CTx sériques (26,27). Comme l'élimination des fragments du collagène se retrouvant dans la circulation sanguine se fait au niveau du rein, l'interprétation des résultats du dosage des β -CTx sériques en présence d'une insuffisance rénale devient problématique. En effet Pagani et al. (16) et Alvarez et al. (28) ont démontré une corrélation inverse entre les niveaux des β -CTx sériques et la clairance de la créatinine chez des patients insuffisants rénaux. De plus, une diminution des niveaux des β -CTx sériques est observée après l'hémodialyse (28). Donc, afin de diminuer l'effet de la variation circadienne, il est préférable de demander un prélèvement matinal suite à une période minimale de jeûne de 10 heures et une grande vigilance est nécessaire pour l'interprétation des résultats en présence d'une insuffisance rénale.

Utilisation dans le suivi de la thérapie

Christgau et al. (15) furent les premiers à démontrer la valeur clinique du dosage des β -CTx sériques dans le suivi de la thérapie de l'ostéoporose. Ainsi, peu importe le type de traitement (HTR, analogue de l'œstrogène ou bisphosphonate), ils ont observé une diminution significative des β -CTx sériques, après 6 mois pour le HTR et après 3 mois pour l'analogue de l'œstrogène et le bisphosphonate. Dans cette étude, au niveau analytique, la performance du dosage des β -CTx sériques était au moins équivalente à celle du dosage des β -CTx urinaires avec une très bonne corrélation entre les deux analyses ($r > 0,8$). De plus, le pourcentage annuel de changement de la DMO corrélait avec les changements observés dans les niveaux des β -CTx sériques.

Chez les femmes ménopausées recevant un bisphosphonate, une analyse comparative a démontré que parmi les *cross-links* du collagène (désoxypyridinoline urinaire, télépeptides N-terminaux urinaires et β -CTx sériques), les β -CTx sériques étaient l'indicateur dont la variation par rapport à la ligne de base était la plus importante (29). Une autre étude comparant plusieurs indicateurs du remodelage osseux a démontré que la variation significative des niveaux des indicateurs de résorption, incluant les β -CTx sériques, était plus rapide que celle observée avec les indicateurs de formation (30). Ainsi de façon générale, une diminution maximale dans les niveaux des indicateurs de résorption est atteinte après 6 mois de traitement (30). Donc un dosage à 6 ou 12 mois après le début du traitement est suffisant pour démontrer l'effet d'une thérapie avec un bisphosphonate.

Des résultats similaires ont été observés chez des patientes ménopausées sous traitement par HTR. Ainsi, plusieurs études démontrent une diminution des niveaux des β -CTx sériques aussi précocement que 2 semaines après le début du traitement mais généralement significative après 6 mois (31-33). Encore une fois, la diminution significative des niveaux des β -CTx sériques est beaucoup plus rapide que la variation des indicateurs de formation osseuse (phosphatase alcaline, ostéocalcine et propeptides du collagène de type I) (34). Deux études comparatives chez des femmes japonaises ont démontré que l'HTR provoquait une diminution des niveaux des β -CTx sériques aussi précocement que celle des niveaux de

désoxypyridinoline urinaire (étalon-or des indicateurs de la résorption osseuse) (18,33). Toutefois, l'amplitude de la diminution observée était plus importante pour les β -CTx sériques (18,33). Plusieurs études démontrent qu'après quelques mois de traitement, les niveaux des β -CTx sériques permettent de prédire les résultats de la DMO à long terme (31-34). Par exemple, Delmas et al. (32) et Bjarnason et al. (31) ont démontré que le dosage des β -CTx sériques, 6 mois après le début de l'HTR, permettait de prédire les résultats de la DMO à 2 ans et à 3 ans et ce, peu importe si les résultats étaient exprimés en valeur absolue ou en pourcentage de variation par rapport à la ligne de base.

Utilisation pour l'identification des patients à risque de fractures

L'identification des patients qui sont à haut risque de fractures représente un défi de taille dans la prévention de l'ostéoporose. Garnero et al. (35) ont démontré que les β -CTx sériques étaient un des meilleurs indicateurs du métabolisme osseux pour prédire la perte osseuse, telle que mesurée par la DMO de l'avant-bras, sur une période de 4 ans. En effet, chez les femmes ménopausées dont le niveau des β -CTx sériques étaient élevés ($>$ la limite supérieure des femmes non ménopausées), la perte osseuse était beaucoup plus élevée (6X) et beaucoup plus rapide (odds ratio ou rapport de cotes de 3) que celle des femmes ménopausées dont le niveau des β -CTx sériques étaient bas ($<$ la limite supérieure des femmes non ménopausées). Il existe une association significative entre les niveaux des β -CTx sériques et le risque relatif de fracture chez les femmes ménopausées et ce même après diverses corrections (âge, activité physique, DMO à plusieurs sites et fractures prévalentes) (36). Par exemple, le risque relatif de fractures est de 2,1 si les niveaux des β -CTx sériques sont plus élevés que la limite supérieure des valeurs de référence des femmes non ménopausées (36). Donc les niveaux des β -CTx sériques permettent de prédire le risque relatif de fracture et ce, indépendamment de la DMO (36). Une élévation des niveaux des indicateurs du métabolisme osseux représente un facteur de risque d'ostéoporose chez des femmes ménopausées (12). Une étude sur la variabilité à long terme a démontré qu'il n'y avait pas de changements longitudinaux dans les niveaux des β -CTx sériques (12). Autrement dit, les niveaux des β -CTx sériques étaient stables avec une variabilité intra-individuelle de 18 % sur 4 ans. Cette étude a démontré que près de 80 % des femmes ménopausées classées à haut risque de fracture (niveau des β -CTx sériques $>$ la limite supérieure des femmes non ménopausées) demeuraient classées de la même façon après 4 ans. Moins de 5 % des femmes ménopausées passaient d'un extrême à l'autre, c'est-à-dire d'une classification à haut risque vers une classification à faible risque ou vice versa suite à deux dosages séparés par un intervalle de 4 ans.

CONCLUSION

Le dosage des β -CTx sériques semble être utile pour faire le suivi du traitement de l'ostéoporose et cela beaucoup plus rapidement qu'avec la DMO. Les variations significatives dans les niveaux des β -CTx sériques s'observent beaucoup plus rapidement que celles dans les niveaux des indicateurs de formation osseuse. Après quelques mois de traitement, les niveaux des β -CTx sériques, exprimés en valeur absolue ou en pourcentage de variation par rapport à la ligne de base, permettent

de prédire les résultats de la DMO à long terme. De plus, le dosage des β -CTX sériques est au moins aussi efficace que le dosage des indicateurs urinaires de résorption osseuse sans avoir les désavantages reliés aux collectes urinaires. Bien que la performance de la méthode β -CrossLaps/sérum semble désormais bien démontrée, l'utilité de son application clinique (analyse coût-bénéfice) n'a pas fait l'objet d'études permettant d'affirmer que le dosage des β -CTX pourrait remplacer avantageusement la DMO dans le suivi des patients souffrant d'ostéoporose.

RÉFÉRENCES

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1-45.
2. Hanley DA, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 1. Introduction. *Cmaj* 1996;155:921-3.
3. Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada. *Cmaj* 1997;157:1357-63.
4. Goeree R, O'Brien B, Pettitt D, Cuddy L, Ferraz M, Adachi J. An assessment of the burden of illness due to osteoporosis in Canada. *J SOGC* 1996;July suppl:15-24.
5. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991;151:2026-32.
6. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:S1-34.
7. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1998. Report No59.
8. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL, et al. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: Consensus of an expert panel. *J Clin Densitom* 1999;2:323-42.
9. Riggs BL. Are biochemical markers for bone turnover clinically useful for monitoring therapy in individual osteoporotic patients? *Bone* 2000;26:551-2.
10. Ettinger B. Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. *Menopause* 2000;7:417-8.
11. Mineral and bone metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 3rd edition ed: W.B. Saunders Company; 1999. p. 1395-457.
12. Garnero P, Mulleman D, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2003;18:1789-94.
13. Burgeson RE. New collagens, new concepts. *Annu Rev Cell Biol* 1988;4:551-77.
14. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994;40:2022-5.
15. Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjarnason NH, Ravn P, Fledelius C, et al. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 1998;44:2290-300.
16. Pagani F, Bonetti G, Stefani F, Panteghini M. Evaluation of a fully automated assay to measure C-telopeptide of type I collagen in serum. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1111-3.
17. Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 2001;47:694-702.
18. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, et al. Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 2001;47:1410-4.
19. Schmidt-Gayk H, Spanuth E, Kotting J, Bartl R, Felsenberg D, Pfeilschifter J, et al. Performance evaluation of automated assays for beta-CrossLaps, N-MID-Osteocalcin and intact parathyroid hormone (BIOROSE Multicenter Study). *Clin Chem Lab Med* 2004;42:90-5.
20. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem* 1998;44:2281-9.
21. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, et al. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000;26:505-11.
22. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 2002;31:57-61.

23. Herrmann M, Pape G, Herrmann W. Stability of serum beta-crosslaps during storage: influence of pH and storage temperature. *Clin Chem* 2001;47:939-40.
24. Kawana K, Takahashi M, Hoshino H, Kushida K. Comparison of serum and urinary C-terminal telopeptide of type I collagen in aging, menopause and osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2002;316:109-15.
25. Minisola S, Dionisi S, Pacitti MT, Paglia F, Carnevale V, Scillitani A, et al. Gender differences in serum markers of bone resorption in healthy subjects and patients with disorders affecting bone. *Osteoporos Int* 2002;13:171-5.
26. Garnero P, Gineyts E, Schaffer AV, Seaman J, Delmas PD. Measurement of urinary excretion of nonisomerized and beta-isomerized forms of type I collagen breakdown products to monitor the effects of the bisphosphonate zoledronate in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:354-60.
27. Alvarez L, RicOs C, Peris P, GuaNabens N, Monegal A, Pons F, et al. Components of biological variation of biochemical markers of bone turnover in Paget's bone disease. *Bone* 2000;26:571-6.
28. Alvarez L, Torregrosa JV, Peris P, Monegal A, Bedini JL, Martinez De Osaba MJ, et al. Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Metab* 2004;22:254-9.
29. Kyd PA, De Vooght K, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of biochemical resorption markers in osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1999;36:483-91.
30. Stepan JJ, Vokrouhlicka J. Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1999;288:121-35.
31. Bjarnason NH, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000;26:561-9.
32. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000;26:553-60.
33. Okabe R, Inaba M, Nakatsuka K, Miki T, Naka H, Moriguchi A, et al. Significance of serum CrossLaps as a predictor of changes in bone mineral density during estrogen replacement therapy; comparison with serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen and urinary deoxypyridinoline. *J Bone Miner Metab* 2004;22:127-31.
34. Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: an experience in a clinical laboratory. *Clin Chem* 2001;47:1083-8.
35. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-21.
36. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.

ABRÉVIATIONS

β-CTx	Bêta-télopeptides C-terminaux
CV	Coefficient de variation
DMO	Densité minérale osseuse
HTR	Hormonothérapie de remplacement
SD	Écart-type

VALEURS DE RÉFÉRENCE DES LIPIDES SÉRIQUES CHEZ DE JEUNES HOMMES CAMEROUNAIS.

Ibrahim Taga¹, Lysette Kouemeni² et Jeanne Ngogang Yonkeu³.

¹Unité de biochimie et nutrition clinique
Département de biochimie
Université de Douala, Cameroun. Professeur
invité, Biochemistry, Microbiology and
Immunology Department,
University of Ottawa, Ontario, K1H 8M5.

²Unité de parasitologie
Institut de recherche médicale
et d'étude des plantes médicinales
Yaoundé, Cameroun.

³Département des sciences physiologiques,
Faculté de médecine et des sciences biomédicales,
Université de Yaoundé I, Cameroun.

RÉSUMÉ

Le dosage des lipides sériques a été effectué chez 120 camerounais bien portants de sexe masculin âgés de 20 à 30 ans. Le cholestérol total, le cholestérol HDL (HDL-C) et les triglycérides ont été dosés par des méthodes enzymatiques et le cholestérol LDL (LDL-C) a été obtenu par calcul. L'analyse statistique a permis d'établir les intervalles de référence en utilisant les percentiles 2,5 et 97,5. Le cholestérol total variait entre 2,38 et 5,61 mmol/L, le HDL-C entre 0,78 et 2,38 mmol/L, le LDL-C entre 1,89 et 4,53 mmol/L et les triglycérides entre 0,50 et 2,12 mmol/L. Ces valeurs diffèrent de celles établies sur des populations américaines, africaines et surtout européennes qui servent actuellement de référence dans les laboratoires camerounais. Des différences génétiques, environnementales et de mode de vie entre la population du Cameroun et les autres populations pourraient expliquer cette variabilité des valeurs de référence de même que des différences entre les méthodes et techniques utilisées.

ABSTRACT

Measurements of serum lipid were carried out on 120 healthy male Cameroonians aged 20 to 30 years old. Total cholesterol, HDL-cholesterol (HDL-C) and triglycerides were measured by enzymatic assays and LDL-cholesterol (LDL-C) was calculated. The statistical analysis of the data based on percentiles 2,5 and 97,5 gave the following results : total cholesterol 2,38-5,61 mmol/L, HDL-C 0,78-2,38 mmol/L, LDL-C 1,89-4,53 mmol/L and triglycerides 0,50-2,12 mmol/L. These values differ from those found on Americans, other Africans and especially Europeans that are frequently considered as references in our laboratories. Genetic, environmental and lifestyle differences could explain this variability in reference values. Heterogeneity of methods used could also be contributing.

INTRODUCTION

Les dyslipidémies sont de plus en plus fréquentes dans la population camerounaise. La consommation d'aliments hyper gras, tels que le koki, le mitoumba, le héro ou l'okok préparés à partir de matières grasses et constituant les aliments de base dans plusieurs régions du Cameroun, pourrait en être l'une des causes. En effet les habitudes alimentaires, fonction du milieu de vie, sont le plus souvent à l'origine de ces pathologies (1-4). La prévention et le traitement de ces anomalies lipidiques

devraient être des priorités de santé publique afin d'en réduire les conséquences. Le suivi des patients au cours de leur traitement et l'appréciation de leur état pathologique nécessitent le dosage des différents paramètres lipidiques sériques (cholestérol total, HDL-C, LDL-C et triglycérides). L'interprétation des résultats d'analyse obtenus nécessite des valeurs de référence fiables ou des valeurs consensus appropriées (5-7). Lors de l'interprétation des résultats, de nombreux cliniciens ne sont pas conscients que les valeurs de référence utilisées doivent provenir de la même population que celle d'où sont issus leurs patients (6). De plus les différentes techniques d'analyse et les méthodes statistiques vont également influencer ces valeurs de référence. Ceci se vérifie dans la littérature où la variabilité des intervalles de référence suscite une attention particulière. Pour le cholestérol total, on passe de 2,76-4,16 mmol/L chez les sénégalais (8) à 3,10-5,55 mmol/L chez les français (9) ou 3,20-6,59 mmol/L chez les pakistanais (10). De même des études effectuées sur des individus de race noire et blanche de différents pays montrent qu'il existerait des différences relatives aux taux de lipides sériques dépendant de la race et/ou du pays (11,12).

Nous conviendrons par conséquent que les valeurs de référence des lipides sériques chez les camerounais ne sont pas nécessairement similaires à celles des caucasiens européens qui servent cependant de repères à de nombreux cliniciens. Ces variations peuvent provenir de différences génétiques et environnementales existant entre les différentes populations mais également de variations d'ordre matériel et technique entre les méthodes de dosage. Afin de mettre à la disposition des cliniciens camerounais un outil de travail fiable, nous avons déterminé les valeurs de référence des lipides sériques dans notre population.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Population d'étude

Deux cent vingt-six (226) sujets de sexe masculin âgés de 20 à 30 ans ont été sélectionnés selon les critères de la Société française de biologie clinique (13,14). Suite à l'obtention du consentement des sujets, des examens parasitaires, hématologiques et biochimiques ont été réalisés sur les selles, le sang et les urines et des mesures anthropométriques et de physiologie cardiaque ont également été réalisées. Les sujets retenus répondaient aux facteurs d'inclusion suivants :

- Absence de parasites dans les selles
- Absence d'hémoparasites (*Plasmodium Falciparum*, microfilaires)
- Taux d'éosinophiles < 4%
- Taux de plaquettes sanguines < 450 x 10⁹/L
- Taux d'hémoglobine >120 g/L
- Vitesse de sédimentation <10 mm/h
- Culot urinaire vierge
- Absence d'albumine, de sucre, de corps cétoniques et de pigments biliaires dans les urines

Ces sujets devaient en outre présenter un électrocardiogramme normal, être non fumeurs, ne pas consommer ou consommer peu d'alcool et enfin présenter un index de masse corporelle inférieur à 30 (BMI < 30).

Sur les 226 sujets recrutés, 120 sujets ont rencontré les critères d'inclusion.

Prélèvements et analyses

Les prélèvements ont été effectués après un jeûne d'au moins 12 heures.

Analyses hématologiques : le sang fut prélevé dans des tubes contenant de l'EDTA comme anticoagulant. La numération formule sanguine (NFS) a été effectuée sur des analyseurs de la compagnie Beckman Coulter. La formule leucocytaire et la vitesse de sédimentation ont été effectuées selon les méthodes décrites par Charrin et al. (15).

Analyses parasitaires : les recherches d'hémoparasites ont été faites dans le frottis sanguin et la goutte épaisse. Le sang pour ces analyses a été obtenu par ponction au bout du doigt. L'analyse des selles a été effectuée par la méthode de Kato.

Urines : les spécimens urinaires ont été prélevés à mi-jet selon la technique usuelle. La recherche de l'albumine, du sucre, des corps cétoniques, des sels et pigments biliaires et de l'hémoglobine a été réalisée à l'aide des bandelettes réactives Multitest (Roche Diagnostics). Une partie aliquote de cette urine a été centrifugée et le culot obtenu a été monté entre lame et lamelle pour la recherche de cylindres, cristaux, leucocytes, érythrocytes, cellules épithéliales et levures.

Sang : le sang veineux a été prélevé dans des tubes sans anticoagulant. Le sérum frais obtenu a été utilisé pour les dosages enzymatiques du cholestérol total (16), du HDL-C (17) et des triglycérides (18) et le calcul du LDL-C (19).

Tableau 1

Récapitulatif des méthodes de dosage et statistiques utilisées.

Lipides	Méthode de dosage	Mode de distribution	Méthode statistique
Cholestérol Total	Enzymatique manuelle	non gaussienne	non paramétrique
HDL-C	Acide phosphotungstique, enzymatique manuelle	gaussienne	paramétrique
LDL-C	Équation de Friedewall	non gaussienne	non paramétrique
Triglycérides	Enzymatique manuelle	non gaussienne	non paramétrique

Le dosage du cholestérol total a été effectué manuellement à l'aide des réactifs de Biomérieux (Charbonnières-Les-Bains, France). La méthode enzymatique (cholestérol estérase, cholestérol oxydase et peroxydase) aboutit à la formation d'une imino-quinone dont la densité optique est mesurée à 500 nm. Ce dosage s'effectue en tampon phosphate 0,1 M pH 6,9. Le mélange réactionnel est constitué de 10 µL du sérum ou de l'étalon auxquels on ajoute 1 mL de réactif de coloration composé du tampon et du mélange enzymatique. L'incubation est effectuée à 37°C pendant 5 min et la lecture se fait au spectrophotomètre contre le blanc constitué du réactif de coloration.

Le dosage du HDL-C s'est fait par précipitation du cholestérol sérique contenu dans les chylomicrons, les VLDL et les LDL à l'aide de l'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium (17). Le HDL-C est dosé dans le surnageant à l'aide du même réactif servant au dosage du cholestérol total. Le mélange réactionnel est constitué de 50 µL de surnageant ou de l'étalon auxquels on ajoute 1 mL de réactif de coloration composé du tampon et du mélange enzymatique. L'incubation est effectuée à 37°C pendant 5 min.

Le LDL-cholestérol est obtenu par calcul à l'aide de la formule de Friedewald (19).

Les triglycérides ont été dosés manuellement à l'aide des réactifs de Randox (CoAntrim, United Kingdom) par une méthode enzymatique (lipoprotéine lipase, glycérol kinase, glycérol-3-phosphate oxydase, peroxydase) qui aboutit à la formation d'une imino-quinone dont la densité optique est mesurée à 500 nm. Ce dosage s'effectue en tampon Tris 10 mM pH 8,6. Le mélange réactionnel est constitué de 10 µL du sérum ou de l'étalon auxquels on ajoute 1 mL de réactif de coloration composé du tampon et du mélange enzymatique. L'incubation est effectuée à 37°C pendant 5 min et la lecture se fait au spectrophotomètre contre le blanc constitué du réactif de coloration.

Toutes les mesures de densité optique ont été effectuées sur un spectrophotomètre Spectronic 1001 (Bausch and Lomb, Milton Roy Company).

Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été ordonnés et un tableau des classes a été constitué. À partir de ce dernier, on a établi un histogramme qui a révélé l'allure générale de la distribution. Cette information est quantifiée par la mesure des coefficients d'asymétrie et d'aplatissement. Ces deux coefficients nous fournissent des informations sur le type de distribution selon

Tableau 2

Comparaison des valeurs de référence des lipides sériques dans différentes populations.

Lipides	Nos valeurs de référence (mmol/L) Hommes : 20-30 ans	Références littéraires (mmol/L)	Âge (années)	Méthodes d'analyse	Méthodes statistiques	Auteurs
Cholestérol Total	2,38 - 5,61	2,76 - 4,16 Sénégal 3,10 - 5,55 France 3,28 - 5,27 Ghana 4,21 - 8,27 Finlande 3,39 - 5,40 Finlande 3,20 - 6,59 Pakistan 3,15 - 7,42 France 3,98 Afr Sud	10-80 0-30 S>20 S>20 S>20 0-80 20-40 15-64	Chimique Enzymatique Enzymatique Enzymatique Enzymatique Enzymatique Chimique Enzymatique	M± s ND M± s Perc 5-95 Perc 5-95 Perc 2,5-97,5 Perc 2,5-97,5 ND	Touré et al. (8) Biomérieux Nyarko et al. (20) Marniemi et al. (21) Maatela et al. (22) Khan et al. (10) Batt et al. (24) Oelofse et al. (26)
HDL-C	0,78 - 2,38	1,06 - 1,50 France 0,57 - 1,81 Sénégal 0,75 - 1,55 Inde 0,93 - 1,81 Ghana 1,35 Afr Sud	0-30 10-80 20-73 S>20 15-64	Enzymatique Chimique Enzymatique Enzymatique Enzymatique	ND M± s M± s M± s ND	Biomérieux Touré et al. (8) Gupta et al. (23) Nyarko et al. (20) Oelofse et al. (26)
LDL-C	1,89 - 4,53	1,52 - 3,47 Inde 2,88 - 5,01 France 2,03 Afr Sud	20-73 0-30 15-64	Calcul Calcul Enzymatique	M± s ND ND	Gupta et al. (23) Biomérieux Oelofse et al. (26)
Triglycérides	0,50 - 2,12	1,71 - 2,29 R-Uni 0,50 - 2,80 Finlande 1,03 - 2,23 Inde 0,61 - 2,30 Pakistan	S>20 S>20 20-73 0-80	Enzymatique Enzymatique Enzymatique Enzymatique	ND Perc 5-95 M± s Perc 2,5-97,5	Randox Marniemi et al. (21) Gupta et al. (23) Khan et al. (10)

ND : non défini; Perc : percentile; M ± s : moyenne ± 2 écarts-types; S>20 : sujets adultes

qu'ils sont inférieurs, égaux ou supérieurs à zéro. Dans le cas présent, sauf pour le HDL-C (distribution gaussienne), les distributions de toutes ces fractions lipidiques étaient asymétriques (non gaussienne). Nous avons utilisé la méthode non paramétrique qui consiste à fixer les limites de référence aux percentiles 0,025 et 0,975 (cholestérol total et triglycérides) ou la méthode paramétrique basée sur la moyenne ± 2 écarts-types (HDL-C) (14). Le test de Student nous a permis d'établir la signification statistique des différences entre nos moyennes et celles de la littérature. Ainsi la différence est considérée significative si $p < 0,01$.

RÉSULTATS

Des 226 sujets recrutés au départ, 120 ont été retenus selon les critères d'inclusion préalablement définis. On note l'absence de parasites intestinaux ou sanguins. La numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation normales indiquent l'absence de foyer infectieux ou inflammatoire. D'autre part, l'analyse des urines ne montre pas d'affection rénale et d'après les réponses au questionnaire, tous les sujets sont non fumeurs et abstinentes ou presque d'alcool.

L'analyse statistique a permis de déterminer le mode de distribution des différentes valeurs (Tableau 1).

La comparaison entre nos résultats et ceux obtenus dans différentes populations est présentée dans le Tableau 2.

La précision des méthodes de dosage affectant les intervalles de référence (25), nous présentons au Tableau 3 les coefficients de variation de nos dosages obtenus avec le sérum-contrôle Randox Multisera N*135SN/2.

Pour le cholestérol total, les valeurs de référence établies à partir de nos 120 sujets variaient de 2,38 à 5,61 mmol/L alors que sur la fiche technique de la méthode les valeurs variaient de 3,10 et 5,55 mmol/L (Tableau 2). Nos valeurs diffèrent de celles établies chez d'autres peuples mais la signification de cette différence est difficile à établir puisque les groupes d'âge et les méthodes statistiques diffèrent.

Les valeurs de HDL-C et de LDL-C variaient chez nos sujets de 0,78 à 2,38 mmol/L et de 1,89 à 4,53 mmol/L respectivement. La fiche technique indique cependant des valeurs de référence égales à 1,06 à 1,50 mmol/L et 2,88 à 5,01 mmol/L respectivement. On note une différence significative avec celles des valeurs trouvées chez des indiens et des ghanéens mais pour des tranches d'âge différentes de la nôtre.

Nos valeurs de triglycérides se situaient entre 0,50 et 2,12 mmol/L comparativement à 1,71 à 2,29 mmol/L sur la fiche technique.

Tableau 3

Précision intra et intersérielle des dosages des lipides sériques (sérum-contrôle Randox Multiserum Lot 135SN/2).

Dosage	Moyenne (CV %) (mmol/L)	
	Intrasérielle (n = 15)	Intersérielle (n = 15) (3jours)
Cholestérol total	4,42 (2,1 %)	4,22 (3,6 %)
HDL-C	2,13 (2,6 %)	1,91 (7,7 %)
Triglycérides	0,87 (3,7 %)	0,80 (5,9 %)

DISCUSSION

Ce travail nous a permis d'établir des valeurs de référence pour les lipides sériques dans une population de jeunes hommes camerounais en santé. Ces valeurs serviront désormais d'outil de travail pour une interprétation plus juste des résultats par nos cliniciens. Les valeurs consensus qui servent de plus en plus à l'interprétation des résultats de dosage des lipides sériques doivent également tenir compte des valeurs de référence des constituants lipidiques dans la population locale ainsi que de la fiabilité des méthodes de dosage disponibles.

Il ressort que la plupart des constituants biologiques ne sont pas des constantes (27) puisqu'ils évoluent au cours de la vie en fonction de plusieurs facteurs tels que l'environnement, la génétique, l'âge, le sexe et l'état physiologique (13,24,25,28-32). Les différences observées entre nos valeurs et celles publiées dans la littérature seraient dues, certes aux facteurs environnementaux et génétiques (11,33,34), mais aussi à l'hétérogénéité des méthodes utilisées lors de l'établissement des ces valeurs de référence. C'est ainsi que les différences observées peuvent provenir de la variabilité dans les tranches d'âge, le matériel, les techniques d'analyse et les méthodes statistiques utilisées lors des différentes études (35,36). Tandis que certains utilisent les quantiles 0,025 - 0,975, d'autres utilisent 0,050 - 0,950 ou la moyenne plus ou moins deux écarts-types. Ceci pose vraiment le problème de standardisation des règles et des méthodes à respecter pour l'établissement des valeurs de référence. De plus pour un paramètre biologique donné, des méthodes basées sur le même principe analytique mais utilisant des réactifs provenant de fabricants différents peuvent donner dans les mêmes conditions analytiques des résultats significativement différents (37).

Puisque les méthodes proposées dans la littérature pour déterminer les valeurs de référence se sont multipliées à tel point que bien des biologistes ne savent plus très bien ce qui doit être fait (38), nous convenons avec Dati et al. (39) que des directives internationales devraient être adoptées portant sur les procédures de mesure, la documentation et l'établissement de méthodes optimisées et normalisées de référence. Dans le cas contraire, l'établissement des valeurs de référence devrait tenir compte des possibilités matérielles de chaque pays et dans ce cas, il sera difficile de comparer les valeurs provenant de différentes origines pour un paramètre biologique donné. De plus dans certains cas, malgré la standardisation des procédures, il peut exister tout de même des différences (40).

Le but premier de ce travail était d'attirer l'attention des cliniciens sur le fait que l'interprétation d'un résultat d'analyse chez un individu devrait être basée sur des valeurs de référence établies dans les mêmes conditions expérimentales et sur une population semblable du point de vue de la race et du mode de vie. Ces valeurs devraient être établies idéalement dans chaque pays, chaque région ou encore dans chaque laboratoire. Il semble donc urgent que la compétence et la performance de la biologie clinique des pays développés ainsi que son aspect multidisciplinaire soient diffusés en partenariat aux autres biologistes en particulier ceux des pays plus pauvres (41).

RÉFÉRENCES

1. Akeson PK, Axelsson IE, Raiha NC, Warm A, Minoli I, Moro G. Fat intake and metabolism in Swedish and Italian infants. *Acta Paediatr* 2000;89:28-33.
2. Bergstrom E, Hernell O, Persson LA, Vessby B. Serum lipid values in adolescents are related to family history, infant feeding, and physical growth. *Atherosclerosis* 1995;117:1-13.
3. Njelekela MA, Negishi H, Nara Y, Sato T, Tomohiro M, Kuga S et al. Obesity and lipid profiles in middle aged men and women in Tanzania. *East Afr Med J* 2002; 79:58-64.
4. Connelly PW, Petrasovits A, Stachenko S, MacLean DR, Little JA, Chockalingam A. Prevalence of high plasma triglyceride combined with low HDL-C levels and its association with smoking, hypertension, obesity, diabetes, sedentariness and LDL-C levels in the Canadian population. *Canadian Heart Health Surveys Research Group. Can J Cardiol* 1999;15:428-33.
5. Espondaburu OR, Hunt VAF. Reference intervals for atherogenic risk indexes in normolipemic patients. *Acta Bioquímica Clínica Latino America* 2003;37:157-63.
6. Siest G, Bretauière JP, Buret J, Dorche J, Gueguen R, Heusghem C et al. Société Française de Biologie Clinique. Commission « Valeurs de référence ». Le concept de valeurs de référence en biologie clinique. Document A, stade 3. *Ann Biol Clin (Paris)* 1977; 35:269-70.

7. Siest G, Galteau MM, Henny J. Valeurs de référence des examens de laboratoire: un apport épidémiologique utile et important des centres d'examens de santé. *Bull Acad Natl Med* 1995;179:235-48.
8. Touré M, Seck I, Cisse F. Valeurs de référence du cholestérol et des HDL chez le sénégalais sain. *Dakar Med* 1984;29:117-25.
9. Biomérieux M. *Biochimie Clinique Hémostase-l'étoile*, 69752, Charbonnières-les-Bains, France. ed.1986.
10. Khan FA, Dilawar M, Khan DA. Reference values of common blood chemistry analytes in healthy population of Rawalpindi-Islamabad area. *J Pak Med Assoc* 1997;47:156-9.
11. Koukkou E, Watts GF, Mazurkiewicz J, Lowy C. Ethnic differences in lipid and lipoprotein metabolism in pregnant women of African and Caucasian origin. *J Clin Pathol* 1994;47:1105-7.
12. Dwyer T, Iwane H, Dean K, Odagiri Y, Shimomitsu T, Blizzard L et al. Differences in HDL cholesterol concentrations in Japanese, American, and Australian children. *Circulation* 1997;96:2830-6.
13. Sachs C, Aellig A, Albert A, Blin G, Buret J, Daubrosse E et al. Société Française de Biologie Clinique. Commission « Valeurs de référence ». Production de valeurs de référence de sujets sains (document G, stade 3). *Ann Biol Clin (Paris)*1981;39:235-44.
14. Albert A, Gueguen R, Sachs C. Traitement des valeurs de référence et détermination de l'intervalle de référence. Document H, stage 3, version 1. *Ann Biol Clin (Paris)* 1983;41:63-79.
15. Charrin, Vanneste M. BTS d'analyses biologiques, 1ere année, Hématologie, CNEO, 1980:15-86.
16. Allain CC, Poon LS, Chan CGS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20:470-5
17. Fruchard JC. Détermination du cholestérol HDL. *Rev Fr Labo* 1987;103:7-17.
18. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;28:2077-80.
19. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
20. Nyarko NK, Adubofour KO, Ofei F, Pobee JO, Owusu SK. Serum lipids and lipoprotein in adult Ghanaians. *J Intern Med* 1994;236:251-3.
21. Marniemi J, Maatela J, Jarvisalo J, Reunanen A, Maki J, Tikkanen MJ. Health-based reference values of the Mini-Finland Health Survey: 3. Triglycerides in total serum and in different lipoprotein fractions. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54:43-50.
22. Maatela J, Marniemi J, Reunanen A, Maki J, Tikkanen MJ. Health-based reference values of the Mini-Finland Health Survey: 2. Cholesterol in total serum and in different lipoprotein fraction. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:33-42.
23. Gupta R, Gupta HP, Kumar N, Joshi AK, Gupta VP. Lipoprotein lipids and the prevalence of hyperlipidaemia in rural India. *J Cardiovasc Risk* 1994;1:179-84.
24. Batt AM, Siest G, Loppinet V, Guérin P, Guerguen R, Floc'h AY. Médicaments et valeurs de référence en biologie. I. Contraceptifs oraux. *Ann Biol Clin (Paris)* 1974;32:245-56.
25. Siest G. Les valeurs de référence en Biologie. Utilisation et intérêt particulier en médecine préventive. *Path Biol (Paris)* 1975;23:63-70.
26. Oelofse A, Jooste PL, Steyn K, Badenhorst CJ, Lombard C, Bourne L et al. The lipid and lipoprotein profile of the urban black South Africa population of the Cape Peninsula - the BRISK study. *S Afr Med J* 1996;86:162-6.
27. Schiele F, Siest G, Henny J, Gueguen R. Les centres d'examens de santé comme système de référence en biologie. *Santé Publique* 1991;3:151-5.
28. Nilsson SE, Evrin PE, Tryding N, Berg S, McClearn G, Johansson B. Biochemical values in persons older than 82 years of age : report from a population-based study of twins. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63:1-13.
29. Henny J, Houot O, Steinmetz J, Schiele F. Recueil de l'information. Contrôle de la qualité, description de la population étudiée. *Path Biol (Paris)* 1975;23:43-55.
30. Sachs C, Aellig A, Albert A, Blin G, Buret J, Daubrosse E et al. Société Française de Biologie Clinique, Section de physiopathologie, Commission « Valeurs de référence ». Utilisation des valeurs de référence (document J, stage 3, version 1). *Ann Biol Clin (Paris)* 1982;40:697-708.
31. Aellig A, Albert A, Blin G, Buret J, Daubrosse E, Drosowsky M et al. Société française de biologie clinique. Section de physiopathologie. Commission "valeurs de référence". Utilisation des valeurs de référence. (Document J, stade 3, version 1). *Ann Biol Clin (Paris)* 1982;40:697-708.
32. Bretonnière JP, Buret J, Guéguen R, Petitclerc C, Sachs C, Siest G et al. Société Française de Biologie Clinique. Commission « Valeurs de référence ». Langage et principes statistiques pour les valeurs de référence (document B, stade 3). *Ann Biol Clin (Paris)* 1979; 37:119-24.
33. Nakanishi N, Nakamura K, Ichikawa S, Suzuki K, Tatara K. Relationship between lifestyle and serum lipid and

lipoprotein levels in middle-aged Japanese men. *Eur J Epidemiol* 1999;15:341-8.

34. Sprecher DL, Morrison JA, Simbartl LA, Schreiber GB, Sabry ZI, Biro FM et al. Lipoprotein and apolipoprotein differences in black and white girls. The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:84-90.
35. Bretaudière JP, Buret J, Gueguen R, Petitclerc C, Sachs C, Siest G et al. Société Française de Biologie Clinique. Commission « Valeurs de référence ». Influence des facteurs analytiques sur les valeurs de référence (document C, stade 3). *Ann. Biol. Clin* 1979;37:125-6.
36. Bretaudière JP, Buret J, Favre R, Gueguen R, Petitclerc C, Sachs C, et al. Société Française de Biologie Clinique. Commission « Valeurs de référence ». Variations biologiques des examens de laboratoire (document D, stade 3). *Ann Biol Clin (Paris)* 1979;37:229-39.
37. Ellen SS, Friedrich WS. Standardization by reference methods: a German viewpoint. *Clin Chim Acta* 1988;173:9-18.
38. Henny J, Petitclerc C, Fuentes-Arderiu X, Petersen PH, Queraltó JM, Schiele F et al. Réviser le concept de valeurs de référence : une nécessité. *Ann Biol Clin (Paris)* 2001;59:383-92.
39. Dati F, Brand B. Standardization activities for harmonization of test results. *Clin Chim Acta* 2000;297:239-49.
40. Finck KM, Doetkott C, Miller DR. Clinical impact of inter-laboratory variation in international normalized ratio determinations. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:684-8.
41. Siest G. Représentativité de la SFBC. *Ann Biol Clin (Paris)* 2000;58:10.

MÉTABOLISME DES XÉNOBIOTIQUES, PHARMACOGÉNÉTIQUE, PHARMACOGÉNOMIQUE, OÙ EN SOMMES-NOUS?

INTRODUCTION

Le terme xénobiotique est utilisé pour désigner un composé étranger à l'organisme. Il peut s'agir d'un médicament, d'une drogue ou d'un produit issu de l'environnement. Le terme pharmacogénétique a été utilisé pour la première fois par Vogel en 1959 pour décrire l'étude des différences héréditaires dans la réponse aux médicaments (1). La pharmacogénétique s'intéresse au lien entre la variation interindividuelle dans la séquence de l'ADN et l'absorption, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament. La pharmacogénomique est un terme plus récent issu des études sur le génome. Elle s'intéresse aux variations alléliques interindividuelles des gènes candidats à un polymorphisme en relation avec la réponse de l'organisme à un médicament. La différence entre pharmacogénétique et pharmacogénomique est donc assez mince et les deux termes sont souvent employés l'un à la place de l'autre.

La déficience en butyrylcholinestérase sérique fut la première déficience enzymatique génétique découverte impliquant la réponse à un médicament. Cette enzyme est requise pour l'élimination de la succinylcholine, un relaxant musculaire utilisé en anesthésie. Sa déficience, dont l'incidence est de 1 sur 3500 individus, est caractérisée par une relaxation musculaire prolongée (des heures au lieu de minutes) suite à l'injection de succinylcholine.

Le polymorphisme du gène responsable de l'acétylation de l'isoniazide par la N-acétyltransférase 2 (NAT2) a été démontré en 1950. Il existe en effet des différences interindividuelles importantes dans la vitesse d'élimination de cet anti-inflammatoire qui peuvent s'expliquer par des différences dans la vitesse de son acétylation. En Europe et en Amérique, 40 % à 70 % des sujets caucasiens sont des acétylateurs lents alors que chez les asiatiques, les acétylateurs lents ne représentent que 10 % à 30 % de la population. Les acétylateurs lents sont plus à risque de développer une neuropathie périphérique lors d'un traitement à l'isoniazide ou un lupus érythémateux lors d'un traitement à la procainamide ou à l'hydralazine (1). De plus, nous verrons plus loin, qu'ils sont aussi plus à risque de développer un cancer de la vessie suite à l'exposition aux amines aromatiques présentes dans la fumée de cigarette et possiblement dans l'environnement (2).

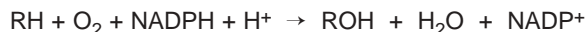
Donc des variations importantes dans le métabolisme des xénobiotiques semblent être à l'origine de plusieurs variations interindividuelles dans la façon dont l'organisme dispose de ces produits. De plus, plusieurs interactions médicamenteuses et plusieurs interactions entre la diète et la prise de médicaments pourraient s'expliquer par des variations génétiques ou phénotypiques dans le métabolisme des xénobiotiques. La pharmacogénétique est donc devenue un point majeur d'intérêt en pharmacologie clinique et en toxicologie environnementale. Je me propose de réviser ici quelques avenues qui semblent prometteuses quant à leur application clinique en pharmacologie et en toxicologie.

MÉTABOLISME DES XÉNOBIOTIQUES

Le métabolisme des xénobiotiques, comparé au métabolisme intermédiaire, est beaucoup moins spécifique, sa spécificité étant dirigée vers un groupe chimique plutôt que vers un composé chimique. Le métabolisme des xénobiotiques est généralement divisé en deux étapes. La première étape, dite de phase 1, représente des modifications simples à la molécule d'origine, l'hydroxylation étant la transformation la plus fréquente. Des désaminations, déshalogénations, désulfurations, époxydations, peroxygénations et réductions peuvent aussi faire partie de cette première étape. Les métabolites qui en résultent sont souvent nombreux (c'est le cas pour les immunosuppresseurs) et peuvent posséder à divers degrés l'activité de la molécule mère. Pour les substances de l'environnement, cette étape représente souvent la transformation d'une molécule inoffensive en une molécule cancérigène. Les réactions de phase 2 qui suivent les réactions de phase 1 se produisent souvent sur un groupe chimique introduit lors des réactions de phase 1. Ce sont le plus souvent des réactions de conjugaison, c'est-à-dire l'association via un lien covalent de la molécule mère ou d'un de ses métabolites à une autre molécule produisant ainsi un composé plus soluble pouvant s'éliminer plus facilement dans l'urine ou la bile. Les molécules d'association sont l'acide glucuronique, les sulfates, les acétates, le glutathion et quelques acides aminés. Les réactions de phase 2 peuvent aussi comprendre des hydrolyses et des méthylations.

ISOFORMES DU CYTOCHROME P450 (CYP)

La réaction de phase 1 la plus étudiée à ce jour est certainement la réaction d'hydroxylation. Elle est catalysée par une classe d'enzymes, les mono-oxygénases ou enzymes du cytochrome P450 (CYP), et peut être décrite par la réaction générale suivante :



Ces enzymes sont des protéines hémiques présentes en grande quantité dans le réticulum endoplasmique lisse des hépatocytes, des entérocytes et des surrénales. Elles ne peuvent utiliser le NADH et les gènes codant pour ces protéines sont connus et présentent un haut degré de polymorphisme. La nomenclature des allèles de ces gènes a été standardisée et plusieurs informations utiles à cet effet peuvent être retrouvées sur un site Internet qui leur est dédié. (www.imm.ki.se/cypalleles)

Les isoformes du CYP issues de ces allèles ne sont pas toutes aussi actives pour métaboliser les xénobiotiques. En plus du polymorphisme génétique, plusieurs autres facteurs influencent l'activité de ces enzymes dont l'âge, le sexe, les espèces, l'origine ethnique et plusieurs autres molécules qui peuvent être des inhibiteurs de leur activité ou des inducteurs de leur synthèse.

Le génotypage ou le phénotypage du CYP pourrait permettre d'identifier des métaboliseurs lents ou rapides d'un médicament donné et permettre de prévoir les doses les plus appropriées afin d'éviter des réactions indésirables ou des intoxications. L'identification de certains allèles prédisposant à une susceptibilité particulière face à certaines formes de cancer induites par des produits chimiques présents dans le milieu de travail ou de façon plus générale dans l'environnement permettrait de limiter les doses d'exposition chez les porteurs de ces allèles. Actuellement, des études ont démontré l'utilité clinique du génotypage des allèles du CYP dans le traitement aux antidépresseurs, aux anticoagulants ou aux antinéoplasiques pour prédire les effets indésirables et les interactions médicamenteuses ainsi que pour prévoir une sensibilité accrue aux produits de la fumée du tabac, aux solvants organiques ou autres polluants de notre environnement.

APPLICATIONS CLINIQUES DE LA PHARMACOGÉNÉTIQUE

La warfarine est un anticoagulant qui existe sous forme d'énantiomères R et S. Ce dernier serait le plus actif. Les deux énantiomères sont métabolisés par différents isoenzymes du CYP. Dépendant des isoformes du CYP2C9, la dégradation est plus ou moins rapide. Dans l'ensemble, les risques de saignement chez les patients sous warfarine sont de 1,2 à 4,2 patients/an et il est suggéré que l'identification des isoformes du CYP2C9 pourrait permettre d'identifier les métaboliseurs lents et leur éviter ainsi des épisodes de saignement.

Tableau 1

Quelques médicaments métabolisés par le CYP2D6

Antiarythmiques	Encaïnone Flécaïnone
Antidépresseurs	Amitriptyline Clomipramine Désipramine Fluoxétine Nortriptyline Paroxétine
Antipsychotiques	Fluphénazine Halopéridol Perphénazine Risperidone Thioridazine
Bêta-bloqueurs	Alprénonolol Propranolol Métoprolol Bufuralol Timolol
Opiacés	Codéine Dextrométorphan Éthylmorphine
Divers	Nicotine Phenformine

En chimiothérapie, l'administration de l'azathioprine ou du 5-fluoro-uracile pourrait bénéficier du génotypage ou du phénotypage des isoformes des enzymes responsables du métabolisme de ces antinéoplasiques. L'azathioprine est utilisée dans le traitement de la leucémie et de la maladie de Crohn et comme immunosuppresseur. Son métabolisme la transforme en nucléotides de la 6-thioguanine, base azotée qui est incor-

porée à l'ADN des cellules cancéreuses et lymphocytaires et bloque leur réplication. La thiopurine méthyltransférase (TPMT) est l'enzyme responsable de l'inactivation des métabolites de la 6-thioguanine. L'incidence de la déficience homozygote du gène produisant l'enzyme est de 1 sur 300 individus. Il en résulte un métabolisme lent avec une accumulation de la drogue mère et de métabolites présumés toxiques. Environ 10 % des patients sont hétérozygotes pour cette déficience et présentent un métabolisme intermédiaire. Cependant, comme la TPMT se retrouve dans les globules rouges, le phénotypage, soit la mesure de l'activité de l'enzyme, peut être faussé par l'enzyme du donneur suite à une transfusion sanguine. De plus, plusieurs autres facteurs peuvent affecter l'activité de l'enzyme, si bien que le phénotypage seul n'est pas suffisant et doit être complété par le génotypage ou le suivi des concentrations de la 6-thioguanine érythrocytaire. Les traitements au 5-fluoro-uracile peuvent être affectés par une déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase qui entraîne une augmentation de la toxicité (1).

Les réactions indésirables à un médicament représentent un problème médical important (3). Ainsi, elles seraient responsables de 5 % de toutes les hospitalisations. Parmi les patients hospitalisés, 6,7 % souffriraient d'une réaction indésirable à un médicament et l'hospitalisation serait ainsi prolongée de 2 jours en moyenne pour évidemment des coûts en services de santé accrus. La recherche entre autres des gènes du CYP responsables d'une réaction médicamenteuse indésirable donnée pourrait aider à réduire l'ampleur de ce phénomène. Lorsque deux médicaments sont métabolisés par la même isoforme du CYP, il existe théoriquement une possibilité de compétition dans le métabolisme et donc d'interaction médicamenteuse.

Les CYP2C9, 2D6 et 3A4 seraient impliquées dans 60 % à 70 % des réactions de phase 1. Le CYP1A2 métaboliserait 5 % des médicaments prescrits et le 2D6 25 %. Le 1A2 aurait un rôle mineur et serait impliqué dans le métabolisme du paracétamol, de la théophylline, du propranolol, de l'olanzapine et de la clozapine. Le 2D6, initialement appelé débrisoquine hydroxylase, présenterait 70 variants. Il serait responsable du métabolisme de 25 % des médicaments et 6 % à 10 % des individus seraient des métaboliseurs lents (Tableau 1). Le 2C9 serait impliqué dans le métabolisme de 20 % des médicaments : warfarine, phénytoïne, tolbutamide et les anti-inflammatoires non stéroïdiens seraient particulièrement affectés par cette isoforme (3).

PHARMACOGÉNÉTIQUE ET ABUS DE DROGUES

Les références concernant les allèles du CYP impliqués dans le métabolisme des drogues sont rares et les données présentées au Tableau 2 proviennent d'une étude sur l'interaction des drogues avec les médicaments antirétroviraux administrés dans le traitement du SIDA (4). Environ 21 % à 34 % des patients atteints du SIDA seraient des consommateurs de drogues et l'interaction avec leur multithérapie antirétrovirale pourrait représenter un problème majeur.

Un cas de décès a été rapporté suite à une combinaison ritonavir et MDMA (ecstasy). Le métabolisme de cette dernière est saturé par le ritonavir. Des taux sanguins 10 fois supérieurs à ceux observés habituellement furent obtenus dans ce cas. On sait également que la méthadone, donnée pour traiter la dépendance aux opiacés, présente plusieurs interactions avec

les antirétroviraux. En ce qui concerne la cocaïne, elle est déméthylée via le CYP3A4 et bien que cette voie représente moins de 10 % de son métabolisme, elle conduit à la norcocaïne qui pourrait être responsable de la toxicité hépatique de la cocaïne. Il est donc postulé qu'une inhibition du 3A4 pourrait réduire la toxicité hépatique de la cocaïne alors qu'une induction pourrait l'augmenter. La voie métabolique principale de la cocaïne est sa transformation spontanée (non enzymatique) en benzoylecgonine (16 % à 40 % de son métabolisme) et sa dégradation en ecgonine méthylester par la cholinestérase sérique (32 % à 49 % de son métabolisme) (4).

Donc l'abus de drogues au cours d'un traitement médicamenteux présente des risques élevés d'interactions médicamenteuses qui peuvent souvent être pressenties par la connaissance des isoformes des enzymes responsables du métabolisme des substances en cause.

Tableau 2

Isoformes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme des drogues.

DROGUES	ISOFORME PRINCIPALE	SECONDAIRE
Amphétamines	2D6	
Benzodiazépines : Midazolam Triazolam Alprazolam	3A4	
Benzodiazépines : Oxazépam Lorazépam Temazépam	Aucun, glucuronidation	
Cocaïne	3A4 (cholinestérase sérique 32 % à 49 % du métabolisme)	
Éthanol	2E1	
GHB	Non identifié à ce jour	
Héroïne	3A4	
Kétamine	2B6	3A4, 2C9
LSD	Non identifié à ce jour	
MDMA	2D6	1A2, 2B6, 3A4
Mépéridine	Non identifié	
Méthadone	3A4	2D6, 2C19, 2B6
Nicotine	2A6 (humain)	2B (rat)
Opiacés	2D6	
Phencyclidine (PCP)	3A4	2B1
THC	3A4	2C9

PHARMACOGÉNÉTIQUE ET ABSORPTION DIGESTIVE

Jusqu'à récemment, l'intérêt pour les enzymes du métabolisme des médicaments et des drogues se limitait aux enzymes hépatiques. Cependant, il y a actuellement de plus en plus d'intérêt pour le métabolisme des médicaments par d'autres tissus et en particulier l'intestin (5) car dans cet organe, une biotransformation du médicament pourrait être un frein à son absorption et en limiter ainsi considérablement la biodisponibilité (Tableau 3).

Comme la plupart des administrations de médicaments à long terme se font via le tube digestif, le métabolisme digestif ne

peut plus être négligé. C'est particulièrement pertinent pour des médicaments à biodisponibilité digestive faible comme c'est le cas pour les immunosuppresseurs et en particulier la cyclosporine. En augmentant la quantité des enzymes du métabolisme des médicaments dans le tube digestif, les inducteurs enzymatiques présents dans la diète ou la co-médication pourraient réduire la biodisponibilité des médicaments à absorption réduite et compromettre l'efficacité du traitement.

Tableau 3

Isoformes du cytochrome P450 humain exprimées dans les voies respiratoires et le tube digestif.

ORGANES	ISOFORMES
Muqueuse nasale	2A6, 2A13, 2B6, 2C, 2J2, 3A
Trachée	2A6, 2A13, 2B6, 2S1
Poumons	1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2A13, 2B6, 2C8, 2C18, 2D6, 2E1, 2F1, 2J2, 2S1, 3A4, 3A5, 4B1
Œsophage	1A1, 1A2, 2A, 2E1, 2J2, 3A5
Estomac	1A1, 1A2, 2C, 2J2, 2S1, 3A4
Petit intestin	1A1, 1B1, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 2S1, 3A4, 3A5
Colon	1A1, 1A2, 1B1, 2J2, 3A4, 3A5

De plus, la diète peut aussi apporter des inhibiteurs des enzymes digestifs responsables d'une dégradation des médicaments. L'action du jus de pamplemousse sur la biodisponibilité de la cyclosporine et des statines est bien connue. Les flavonoïdes du jus de pamplemousse inhibent le CYP3A4 intestinal qui dégrade avant leur absorption intestinale le coumarin, la cyclosporine, l'éthinylestradiol, le midazolam, le verapamil, le saquinavir et l'érythromycine. Les inhibiteurs de cette isoforme augmentent ainsi la biodisponibilité de ces médicaments et donc leur concentration sanguine d'où une amplification de leur action (5).

En fait, plusieurs phénomènes d'interactions médicamenteuses peuvent être expliqués par un effet d'induction enzymatique sur les isoformes du CYP ou d'inhibition par un autre médicament (Tableau 4)(6).

PHARMACOGÉNÉTIQUE ET TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT

Il existe une théorie selon laquelle la plupart des substances cancérigènes présentes dans l'environnement seraient activées en métabolites toxiques par une réaction du métabolisme (6). Les enzymes de phase 1 du métabolisme des xénobiotiques seraient, selon cette théorie, impliquées dans l'activation de produits toxiques, tandis que les enzymes de phase 2 (époxyde hydrolase, glutathion S-transférases, sulfotransférases, UDP-glucuronosyl transférases) seraient responsables de l'élimination des xénobiotiques et de leurs métabolites toxiques. Ce serait un changement dans la balance entre ces deux actions opposées qui déterminerait l'apparition d'une toxicité ou d'une maladie telle que le cancer (Tableau 5).

Le lien entre certains allèles des gènes associés aux enzymes du métabolisme des xénobiotiques et les cancers environnementaux est très difficile à établir par des études cliniques qui ne confirment pas toujours la théorie. Nous savons que la

Tableau 4

Inducteurs et inhibiteurs des isoformes du cytochrome P450

INDUCTEURS		INHIBITEURS	
XÉNOBIOTIQUES	ISOFORMES AFFECTÉES	XÉNOBIOTIQUES	ISOFORMES AFFECTÉES
Phénobarbital	CYP2B et 3A	Bishydroxycoumarin	2C9
Clotrimazole	3A4	Chloramphénicol	2C9
Oméprazole	1A	Sulfaphénazol	2C9
Phénytoïne	2C	Cimétidine	Plusieurs
Éthanol	2E1	Kétoconazole	3A
Millepertuis	3A4, 1A2, 2D6, 2C9	Itraconazole	3A
Hydrocarbures polycycliques aromatiques	1A1 et 1A2	Quinidine	2D6

fumée de tabac contient plusieurs hydrocarbures polycycliques aromatiques ainsi que des amines aromatiques. Le CYP1A1 serait impliqué dans la formation de métabolites cancérigènes à partir de ces substances. De plus l'usage du tabac est reconnu conduire à une induction des enzymes responsables du métabolisme des xénobiotiques. Quel est l'effet de cette induction sur l'incidence du cancer chez les fumeurs? Cette question donne lieu à une controverse puisque l'induction produit aussi une augmentation des enzymes de phase 2 qui favorisent l'élimination des produits potentiellement cancérigènes. Il faudrait la combinaison d'une déficience enzymatique dans les enzymes de phase 2 et une exposition pour permettre un lien très fort entre le cancer et l'exposition. Le lien épidémiologique entre l'exposition à la fumée de cigarette et l'incidence du cancer du poumon est très fort chez les individus présentant une déficience en GSTM1. Il existe aussi des liens épidémiologiques entre l'activation par le CYP1B1 des produits du tabac en substances cancérigènes et le cancer du cou et de la tête.

Tableau 5

Substrats de quelques enzymes présentant un polymorphisme et jouant un rôle important dans la réaction aux produits chimiques de l'environnement.

CYP1A1/CYP1A2	Hydrocarbures polycycliques aromatiques, amines aromatiques.
CYP1B1	Hydrocarbures polycycliques aromatiques, œstrogènes.
CYP2E1	Solvants, hydrocarbures, monomères utilisés dans l'industrie, éthanol.
Glutathion S-transférase (GSTM1/GATT1)	Solvants chlorés, métabolites des hydrocarbures polycycliques aromatiques, époxydes.
N-acétyltransférase (NAT1/NAT2)	Amines aromatiques et hydrocarbures polycycliques aromatiques.

Le CYP2E1, qui constitue le système d'oxydation microsomial de l'éthanol, oxyde aussi plusieurs alcanes, alcènes et hydrocarbures halogénés. Les variants génétiques de cette enzyme sembleraient moduler le risque de développer la maladie hépatique alcoolique. Ils influenceraient de plus la vitesse de mutation du suppresseur de gène p53 chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle. Il existe des différences importantes dans l'expression de cette enzyme entre les japonais et les caucasiens.

Les amines aromatiques causeraient le cancer de la vessie chez les travailleurs exposés et chez les fumeurs. Les amines aromatiques sont éliminées après acétylation par la N-acétyltransférase dont le gène possède 2 allèles, NAT1 et NAT2. Le NAT1 montrerait une sélectivité pour l'acide p-aminobenzoïque et la p-phénylènediamine. Le NAT2 serait plus important que le NAT1 en environnement. Les acétylateurs lents seraient plus fréquents chez les arabes d'Afrique du nord. Ainsi ils représenteraient 50 % à 65 % des caucasiens d'Europe centrale, 90 % des marocains, 83 % des égyptiens, 6 % des chinois et 6 % à 13 % des japonais. Plusieurs études démontrent que les risques de cancer de la vessie sont 2 à 17 fois plus élevés chez les métaboliseurs lents. Le phénotypage de l'enzyme pourrait se faire via le métabolisme de la caféine en mesurant le ratio des concentrations du 3-méthyluracile et du 1-méthylxanthine, métabolites de la caféine retrouvés chez les consommateurs de café.

Le GSTM1 serait impliqué dans le métabolisme des époxydes générés par les enzymes du CYP. Chez 54 % de la population, il y aurait des porteurs de l'allèle nul, GSTM1*0 et ceux-ci présenteraient 70 % plus de risque de développer le cancer de la vessie probablement à cause d'un ralentissement dans l'élimination des cancérigènes de la fumée de cigarette. Il semblerait que 25 % des cancers de la vessie aux États-Unis seraient attribuables à ce génotype à haut risque (2).

OÙ EN SOMMES-NOUS?

Pour quelles raisons la pharmacogénétique ou la pharmacogénomique n'est pas à ce jour plus populaire en milieu clinique pour mieux administrer les médicaments en identifiant les métaboliseurs lents et les résistants? C'est sûrement parce que les méthodes de génotypage ou de phénotypage sont peu disponibles ou répandues. De plus, il y aurait des faux positifs, des changements dans l'expression des gènes et des coûts importants associés. Les réactions indésirables sont souvent anodines, très rarement fatales, et des médicaments alternatifs sont disponibles dans bien des cas. Pour identifier un métaboliseur lent, il faut analyser au moins 20 patients. Outre le fait que les méthodes ne soient pas accessibles à tous les laboratoires, que faire des résultats? Comment ajuster les doses des médicaments chez un métaboliseur lent? Chez un métaboliseur rapide? Le nombre de cas rapportés dans la littérature est encore trop faible et l'expérience clinique limitée (3).

En toxicologie, il est bien démontré qu'il existe des génotypes associés à des difficultés d'élimination de certains produits cancérigènes. À moins de bénéficier d'études cliniques appropriées, il faut résister à la tentation de conclure théoriquement à des risques accrus de développer certaines formes de cancer pour ces génotypes car plusieurs autres facteurs sont en cause dans la génération de la maladie. Il faut tenir compte du degré d'exposition et de l'exposition simultanée à des inducteurs ou à d'autres produits de l'environnement. Des différences ethniques importantes quant aux risques de développer certaines formes de cancer en relation avec la présence d'un phénotype donné d'une enzyme responsable du métabolisme des xénobiotiques ont aussi été observées. Comme les habitudes de vie peuvent être très différentes entre les ethnies, ces habitudes doivent aussi être considérées dans l'évaluation du lien de cause à effet sur l'incidence du cancer associée à un génotype donné.

Nous pouvons constater qu'en dépit des progrès récents de la biologie moléculaire, les applications cliniques de la pharmacogénétique ou de la pharmacogénomique sont encore limitées dues à la complexité issue du nombre impressionnant d'allèles et autres facteurs impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques. C'est cependant un dossier intéressant à suivre car prometteur.

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. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:573-80.
2. Thier R, Bruning T, Roos PH, Rihs HP, Golka K, Ko Y et al. Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206:149-71.
3. Pirmohamed M, Park BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology* 2003;192:23-32.
4. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002;36:1598-613.
5. Ding X, Kaminsky LS. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:149-73.
6. Conney AH. Induction of drug-metabolizing enzymes: a path to the discovery of multiple cytochromes P450. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43 :1-30.

ISO 15189 : L'ÉVEREST OU LE MONT-TREMBLANT

Lorsque nous entendons parler de la norme ISO 15189 les premières fois, toutes sortes de pensées peuvent nous venir en tête, comme « la norme ISO, c'est pour les multinationales ou pour le secteur privé ». Nous pouvons aussi penser « je fais déjà *presque* tout ça, j'ai pas besoin de m'embarrasser de toute cette paperasse-là » ou encore « je commencerai lorsque je serai obligé ou si j'ai deux techniciennes à temps plein et une firme de consultants pour le faire à ma place ». Vous avez certainement eu des pensées du même genre.

Proposition

Il n'y a pas de doute, la somme de travail nécessaire pour rendre notre laboratoire conforme à la norme ISO 15189 est colossale. Si vous comparez cette tâche à l'ascension de l'Éverest, c'est que vous pensez vous y attaquer en petit groupe très spécialisé, qui s'entraîne depuis longtemps, a reçu une formation complète et qui compte sur quelques sherpas himalayens. Le risque est grand. Certains passages sont étroits et les flancs escarpés. Vous pouvez vous épuiser, être arrêté par une tempête ou pire, je ne vous le souhaite pas, être enseveli par une avalanche.

J'aimerais plutôt vous suggérer l'ascension du Mont-Tremblant tous ensemble. L'aventure reste de taille mais elle est plus accessible. Voici donc ma proposition. Dans un premier temps, je vous présente dans ce texte un modèle standardisé de présentation des documents et de gestion de la documentation qui sera utilisé pour la rédaction de tous les documents exigés par la norme ISO 15189. Ce document sera rendu disponible à ceux qui m'en feront la demande par courriel à joel.lavoie@icm-mhi.org.

Dans un deuxième temps, pour éviter de réinventer la roue dans chacun de nos laboratoires, je ferai un appel à tous parmi les membres de la SQBC par l'entremise du courriel pour vous demander de me faire parvenir des documents sur des points précis de la norme. Selon les réponses reçues, je préparerai une première version selon le modèle standardisé. Cette première version du document sera distribuée à quelques personnes qui auront répondu à l'appel à tous pour la corriger et la bonifier. La version finale sera ajoutée au site Internet de la SQBC dans une section consacrée à l'agrément des laboratoires. Les documents les plus importants feront également l'objet d'une chronique dans les Annales.

Dans un troisième temps, tous les membres de la SQBC seront invités à participer en mettant l'épaule à la roue. L'hiver prochain, une liste de documents à préparer sera soumise à tous et une réunion sera organisée en mai où tout le travail réalisé sera mis en commun. Il ne vous restera plus qu'à adapter à votre laboratoire et à mettre en pratique toutes ces belles politiques et procédures.

Format standardisé des documents

Le premier document à préparer, selon moi, est celui qui traite du format standardisé des documents et de la gestion de la documentation (voir l'exemple ci-joint). Il ne faut pas oublier que les décisions prises au moment de la conception de la maîtrise de la documentation vont influencer la présentation et la structure de toute la documentation subséquente.

L'en-tête et le pied de page

Ils sont simples et compacts mais contiennent toute l'information nécessaire à la gestion documentaire. Le logo identifie rapidement le laboratoire qui utilise le document.

Le premier encadré donne le titre de la collection à laquelle appartient le document. Dans notre exemple, ce document se retrouve dans le Manuel de procédures du laboratoire. Le deuxième encadré est pour le titre précis du document. La partie de droite de l'en-tête donne l'information concernant l'identification univoque du document. Un code alphanumérique est attribué suivant les règles décrites au point 6.12 de la procédure. Les cinq premiers chiffres de la partie numérique du code font référence au numéro de l'exigence de la norme ISO 15189. La version du document suit un ordre alphabétique et un statut est aussi assigné. Les personnes qui ont préparé, validé et approuvé le document sont identifiées au bas de la page ainsi que la date d'entrée en vigueur et la numérotation des pages. Il est recommandé de faire une numérotation de pages par document et non une numérotation continue pour tout le Manuel de procédures du laboratoire. On évite ainsi d'avoir à réimprimer des dizaines ou même des centaines de pages lorsqu'un ajout est fait à l'un des documents.

Les subdivisions du texte

Le texte lui-même de toutes les politiques et procédures compte onze sections :

1. **Objectif** : une phrase décrit le but de la politique/procédure.
2. **Contexte/Domaine d'application** : on y explique davantage à quoi sert le document, dans quelle circonstance il est utilisé ou pourquoi il a été créé.
3. **Politiques/Procédures en lien avec celle-ci** : cette section permet de faire un lien entre les politiques/procédures. On doit y retrouver toutes les références faites dans le texte à une autre politique/procédure. On informe également le lecteur d'une autre politique/procédure qui pourrait contenir l'information recherchée.
4. **Définitions/Abréviations** : on décrit toutes les abréviations du texte; les mots nouveaux ou avec un sens particulier y sont aussi définis.

5. **Responsabilités** : on établit qui est responsable de la mise en place de la politique/procédure, de la supervision et de l'exécution. Les responsabilités sont attribuées aux personnes selon les titres d'emploi ou les fonctions mais non à des personnes nommément. Cette façon de faire évite entre autres de devoir mettre à jour le document lorsque des personnes changent de fonction.
6. **Énoncé/Système de fonctionnement** : c'est le corps du document, c'est-à-dire une description détaillée de la politique ou de la procédure.
7. **Formulaires/Enregistrements découlant de cette procédure** : on liste tous les formulaires qui ont été créés pour satisfaire à l'Énoncé/Système de fonctionnement de cette politique/procédure. On informe le lecteur des formulaires à compléter ou des enregistrements à consigner.
8. **Diffusion** : on indique où se trouve le document original. S'il y a plusieurs copies, par exemple pour un document distribué sur les unités de soins, la liste des copies doit être consignée ici. Lorsqu'une nouvelle version est distribuée, toutes les copies de l'ancienne version doivent être récupérées et remplacées par la nouvelle.
9. **Références** : on note les références qui ont servi à la préparation de cette politique/procédure.
10. **Tableau des versions antérieures** : on conserve une liste des versions antérieures et des dates d'entrée en vigueur et d'archivage.
11. **Nom du fichier** : le nom du fichier est formé du titre abrégé de la politique/procédure, de son code alphanumérique et de la lettre de la version. De cette façon, l'identification du nom du fichier est univoque et évite les erreurs.

Conclusion

Depuis longtemps, des procédures précises existent pour surveiller la qualité des résultats obtenus à la sortie du processus analytique. C'est notre spécialité. Les résultats des spécimens de contrôle « tombent » dans les limites prévues mais les résultats des patients, eux, sont-ils toujours parfaitement représentatifs de la situation clinique? Nous n'en serons peut-être jamais sûrs à 100 % mais les chances seraient meilleures si tous les processus étaient parfaitement standardisés. Le monde de la normalisation est astreignant. Il exige beaucoup de documentation et l'obligation de conserver des preuves à des fins de traçabilité. C'est vrai que cela peut être pénible, mais je crois que c'est vraiment nécessaire. Une fois qu'on commence à penser ISO, on peut voir les avantages à poursuivre l'implantation de la norme et les bienfaits de documenter l'amélioration continue de la qualité.

Dans cette chronique, je vous ai fait une proposition de collaboration pour que chacun n'ait pas à réinventer la roue dans son laboratoire. Pour revenir à mon titre, nous ferons l'ascension du

Mont-Tremblant ensemble, pas à pas. J'espère que nous serons nombreux au début et que vous n'attendrez pas que nous soyons près du sommet pour nous rejoindre en télésiège rapide et confortable! Pour partir du bon pied, je vous ai présenté ma procédure sur la maîtrise de la documentation. C'est le premier jalon d'une façon de penser axée sur le développement d'automatismes basés sur la structure, la traçabilité, l'identification univoque et la conservation de la documentation. Une fois mise en place, cette façon de penser nous permettra d'agir sur des éléments contrôlables et vérifiables parce que nous n'accepterons plus de faire les choses « à peu près » n'ayant pas conservé assez de documentation.

Reproduction de cette procédure

Tel que discuté dans cette chronique, vous pouvez reproduire ce document pour usage dans votre laboratoire à condition de citer cette chronique dans vos références et d'ajouter une note à l'effet que « Le modèle ayant servi à la préparation de cette politique est une initiative de la Société québécoise de biologie clinique ».

Remerciements

Je souhaite remercier le comité de l'agrément des laboratoires de la SQBC qui est à l'origine du projet pilote sur la faisabilité de l'implantation de la norme ISO 15189 dans un laboratoire public au Québec et son président, le Dr Maurice Dupras, pour son support et sa confiance. Je remercie également M. David Geadah avec qui j'ai exploré la norme et qui a fait beaucoup de recherche de modèles pour bien comprendre et mieux s'approprier les modes de fonctionnement de la norme ISO 15189. Finalement, je remercie l'exécutif de la SQBC pour son support financier.

Mise en garde

L'auteur travaille présentement à rendre son laboratoire conforme à la norme ISO 15189. Pour l'instant, le laboratoire de l'Institut de cardiologie de Montréal n'est pas agréé selon la norme ISO 15189 et aucune demande pour le devenir n'a encore été déposée. La méthode et le contenu présentés sont le fruit d'un travail de réflexion de l'auteur qui s'est inspiré de multiples sources. Les exemples fournis ne garantissent pas le succès d'une demande d'agrément. La préparation de documents à la norme ISO 15189 est un processus continu et l'auteur peut changer la présentation et le contenu de ses documents sans préavis.

Joël Lavoie PhD, DEPD, CSPQ, FCACBcert
Service de biochimie
Institut de Cardiologie de Montréal
5000, rue Bélanger
Montréal, Qc
H1T 1C8
joel.lavoie@icm-mhi.org



Exemple du premier document à préparer qui traite du format standardisé des documents et de la gestion de la documentation.

1. OBJECTIF :

Établir les procédures qui permettront de maintenir à jour tous les documents au laboratoire.

2. CONTEXTE/DOMAINE D'APPLICATION :

Il y a des centaines de documents auxquels nous nous référons tous les jours au laboratoire. Ces documents fournissent idéalement toute l'information nécessaire à la bonne exécution des analyses. L'information doit aussi être à jour pour que les modifications et les améliorations soient suivies par tous.

Cette procédure est très importante dans le contexte où nous commençons l'implantation de modes de travail qui répondront aux objectifs de la norme ISO 15189.

Dans un avenir proche, tous les documents du système qualité seront rédigés selon cette procédure.

3. POLITIQUES/PROCÉDURES EN LIEN AVEC CELLE-CI :

Aucune pour le moment.

4. DÉFINITIONS/ABRÉVIATIONS :

Aucune pour le moment.

5. RESPONSABILITÉS :

Le biochimiste, qui est le chargé de projet, a la responsabilité de la mise en place de cette procédure et de sa révision.

La secrétaire médicale du département s'assure que les nouveaux documents sont créés suivant cette procédure. Elle veille aussi à la gestion des documents et archive sur support informatique.

Les technologistes sont particulièrement touchées par l'article 6.7 de l'Énoncé. Elles doivent maintenant utiliser le formulaire « F-L-4.03.02.001 : Relevé des modifications effectuées depuis la dernière édition » pour apporter des corrections aux documents. Ce formulaire doit être utilisé même pour les documents qui ne suivent pas encore le nouveau format.

6. ÉNONCÉ/SYSTÈME DE FONCTIONNEMENT :

6.1 Tous les documents diffusés au personnel du laboratoire dans le cadre du système qualité sont vérifiés et approuvés par le personnel autorisé avant diffusion.

Note : Pour la transition, tous les documents présentement en circulation restent valides même s'ils ne répondent pas à la présente procédure. Ils resteront valides tant qu'ils n'auront pas fait l'objet d'une révision.

6.2 Au début de l'implantation de cette procédure, seul le biochimiste, qui s'est autoproclamé chargé de projet, peut approuver les documents et en autoriser la diffusion. Cette tâche sera partagée avec d'autres personnes autorisées lorsque nous aurons acquis plus d'expérience.

6.3 Idéalement, trois personnes différentes devraient préparer, vérifier et approuver le document. La personne qui approuve le document peut l'avoir préparé ou vérifié. Cependant, la personne qui vérifie le document doit être différente de celle qui l'a préparé.

6.4 Une liste ou un registre de contrôle des documents identifie les versions valides en cours et l'état de leur diffusion.

Une base de données Access dans le répertoire « P:\Laboratoire\Accréditation ISO 15189 » recense tous les documents avec l'information pertinente ainsi qu'un lien direct vers le document.

Une liste imprimée sera aussi disponible.

Préparé par : Joël Lavoie, PhD	Vérifié par : Michel Pilon	Approuvé par : Joël Lavoie, PhD	Date d'entrée en vigueur : 2004/11/03	Page 1 de 3
--	--------------------------------------	---	---	-----------------------



- 6.5 Seules les versions actuellement autorisées des documents appropriés sont disponibles sur les lieux où ils doivent être utilisés.

Ce qui signifie que personne ne doit avoir de version personnelle des documents où des notes supplémentaires sont consignées. En corollaire, cela implique que toutes les procédures techniques doivent être très complètes pour que chacun puisse y trouver toute l'information nécessaire à l'exécution de son travail sans devoir se référer à des notes externes.

- 6.6 Les documents font l'objet de revues périodiques et sont vérifiés et approuvés par le personnel autorisé avant diffusion.

Note: L'objectif est de réviser tous les documents au maximum aux deux ans. Pour le premier cycle, comme il y aura beaucoup de nouveaux documents à créer, la révision viendra probablement plus tard.

- 6.7 Les documents invalides ou obsolètes sont immédiatement retirés de tous les sites d'utilisation pour qu'ils ne puissent pas être utilisés involontairement.

- 6.8 De la même façon, les documents périmés (les versions antérieures) sont archivés pour référence et identifiés de façon appropriée pour éviter qu'ils soient utilisés par inadvertance.

S'il s'agit d'un document papier, chacune des pages doit être estampillée en rouge « Document archivé » sans l'altérer pour en permettre la lecture. La première page doit aussi avoir les informations suivantes :

Date du retrait : 200 / /

Retiré par :

Remplacé par version :

S'il s'agit d'un document informatique, il est déplacé dans un répertoire Archive. Une mention « Document archivé » en arrière plan est ajoutée avec :

Date d'archivage : 200 / /

Retiré par :

Remplacé par version :

- 6.9 Les modifications manuscrites mineures des documents sont permises. Un formulaire « F-L-4.03.02.001 : Relevé des modifications effectuées depuis la dernière édition » sera ajouté à la fin de chaque document à cet effet. Les modifications doivent être numérotées dans le texte suivant l'ordre du relevé. La technicienne qui fait la modification appose ses initiales dans le texte et complète le formulaire. La modification doit être approuvée par une coordonnatrice, une assistante-chef ou le biochimiste.

Dans le cas d'une modification importante, le document doit être révisé dès que possible.

- 6.10 Une procédure semblable à 6.7 sera établie si nous passons à un système sans copie papier.

- 6.11 Tous les nouveaux documents produits seront annoncés sur le tableau des messages. Un formulaire « F-B-4.03.02.002 : Prise de connaissance d'un nouveau document au laboratoire de biochimie » sera ajouté au duo-tang « Des signatures » sous le tableau des messages. Les techniciennes doivent signer ce formulaire lorsqu'elles ont lu en entier et bien compris le document. Les techniciennes à temps partiel doivent se référer à ce duo-tang pour prendre connaissance des nouveaux documents.

- 6.12 Tous les documents relatifs au système de gestion de la qualité sont identifiés de manière univoque. Un gabarit d'en-tête et de pied de page a été préparé pour les politiques, les processus, les procédures et les formulaires.

- i) Un code alphanumérique est attribué à chaque document. Le code commence toujours par l'une des abréviations suivantes :

POL : Politique ; PRCS : Processus ; PRCD : Procédure ; DOC : Document ; F : Formulaire

L : Liste

suivi d'une lettre :

L : Laboratoire, document général qui s'applique à tout le laboratoire ; B : Biochimie

Préparé par : Joël Lavoie, PhD	Vérifié par : Michel Pilon	Approuvé par : Joël Lavoie, PhD	Date d'entrée en vigueur : 2004/11/03	Page 2 de 3
--	--------------------------------------	---	---	-----------------------



MANUEL DE PROCÉDURE DU LABORATOIRE	PRCD-L-4.03.02
Maîtrise de la documentation	Version B
	Statut : Approuvé

C : Centre de prélèvement ; H : Hématologie ; M : Microbiologie ; P : Pathologie
R : Recherche ; S : Banque de sang

et du numéro de la norme ISO 15189 auquel le document se réfère.

S'il y a plus d'un document pour une même norme, le numéro de la norme sera suivi d'un numéro à trois chiffres. Si un document est spécifique à une analyse, le code informatique de ce test peut être substitué à la place du numéro à trois chiffres.

Exemple : Pour l'exigence 4.3.2, nous avons deux documents. Le code alphanumérique de la présente procédure est PRCD-L-4.03.02 alors que le code pour le formulaire du Relevé des modifications effectuées depuis la dernière édition est F-L-4.03.02.001.

- ii) Les versions sont identifiées selon un ordre alphabétique.
- iii) Le statut du document peut être :
 - Rédaction : Développement de la version A
 - Approuvée : Version officielle actuelle
 - Révision : Préparation de la prochaine version
 - Archivée : Version périmée

La date d'entrée en vigueur de la version approuvée est inscrite au bas de la page. La date d'archivage est également consignée au moment de l'archivage.

- iv) Les personnes qui ont préparé, vérifié et approuvé le document sont identifiées au bas de la page.
- v) L'original est signé en bleu sur la première page et paraphé sur les autres pages par les personnes qui ont préparé, vérifié et approuvé le document.
- vi) Un point rouge avec i sous « approuvé par » signifie que ce document a été indexé dans la liste des documents (re : point 6.4).
- vii) Un point jaune avec un nombre sous « approuvé par » signifie qu'un formulaire à signer a été ajouté au duo-tang. Le nombre correspond à l'ordre dans le duo-tang des signatures (re : point 6.11).
- viii) À la fin du document, les dates d'entrée en vigueur et d'archivage de toutes les versions sont conservées.

7. FORMULAIRES/ENREGISTREMENTS DÉCOULANT DE CETTE PROCÉDURE :

F-L-4.03.02.001 : Relevé des modifications effectuées depuis la dernière édition.

F-B-4.03.02.002 : Prise de connaissance d'un nouveau document au laboratoire de biochimie.

8. DIFFUSION :

Manuel de Procédure du laboratoire.

9. RÉFÉRENCES :

PO-12.1-B Maîtrise de la documentation, Manuel de procédures, INSPQ, Révision #2, 2002/10/10.

Copie conservée dans Accréditation ISO 15189\Fichiers collaborateurs\INSPQ\4.03.02 PO-12-1-B Maîtrise de la documentation.

Version	Préparé par	Vérifié par	Approuvé par	Entrée en vigueur	Archivé
A	Joël Lavoie, PhD		Joël Lavoie, PhD	2003/10/29	2004/11/03
B	Joël Lavoie, PhD	Michel Pilon	Joël Lavoie, PhD	2004/11/03	

Nom du fichier : Maîtrise de la documentation PRCD-L-4-03-02-B.doc

Préparé par : Joël Lavoie, PhD	Vérifié par : Michel Pilon	Approuvé par : Joël Lavoie, PhD	Date d'entrée en vigueur : 2004/11/03	Page 3 de 3
--	--------------------------------------	---	---	-----------------------

SONDAGE «VALEURS CRITIQUES»

Un sondage sur les valeurs critiques a été envoyé durant l'année 2003 par le Comité d'assurance qualité en biochimie aux laboratoires cliniques du Québec. Le taux de réponse a été très satisfaisant à 75 % (121/158). Trois types de documents nous ont été transmis nous permettant d'apprécier comment les laboratoires du Québec traitent ce type de résultats :

- Des listes de valeurs critiques
- Des rapports de transmission de résultats critiques
- Des documents de directives ou procédures

Le Bureau de contrôle de qualité a fait la synthèse suivante des informations reçues.

LISTES DE VALEURS CRITIQUES

Des valeurs critiques n'ont pas été documentées pour tous les secteurs d'activité par tous les laboratoires. Ainsi, on compte 105 répondants qui ont soumis des listes de valeurs critiques pour la chimie générale comparativement à 74 pour le secteur des médicaments et 61 pour celui des gaz sanguins. En ce qui concerne l'hématologie, le taux de réponse a été très faible.

Pour un secteur d'activité donné, le nombre de constituants inclut dans la liste des valeurs critiques varie de façon importante d'un laboratoire à l'autre (voir Figure 1).

Pour les constituants répertoriés sur la liste de valeurs critiques par plus de 20 laboratoires, les moyennes et CV (%) des seuils inférieur et supérieur sont présentés aux Tableaux 2,3 et 4.

RAPPORTS DE TRANSMISSION DE VALEURS CRITIQUES

Le nombre de laboratoires ayant transmis un exemple de rapport de transmission de valeurs critiques est faible, soit 58 des 121 répondants au sondage. Cependant plusieurs laboratoires ont indiqué qu'un rapport informatisé était en préparation.

Deux types de rapports de transmission de valeurs critiques ont été répertoriés : ceux se limitant à signaler la valeur critique et ceux, plus élaborés, qui documentent également les actions entreprises dans le suivi d'informations (mode de transmission, date et heure, nom de la personne avisée, signature du personnel technique...).

Les listes de valeurs critiques, inscrites dans le système informatique, ne sont pas toujours disponibles sur une copie papier pour consultation par le personnel technique.

PROTOCOLE VALEURS CRITIQUES

Parmi les 121 répondants au sondage, 84 nous ont fait parvenir un document écrit de directives sur les valeurs critiques alors que 10 nous ont mentionné que les directives étaient verbales. Plusieurs nous ont également signalé que le protocole était en préparation ou en révision.

Le contenu des directives varie de façon très importante en fonction du nombre d'éléments traités. À titre d'exemple, des 84 politiques consultées, 65 % sont datées et 44 % seulement portent la signature ou le nom de la personne responsable.

Figure 1

Nombre de laboratoires en fonction du nombre de constituants sur la liste des valeurs critiques (chimie générale).

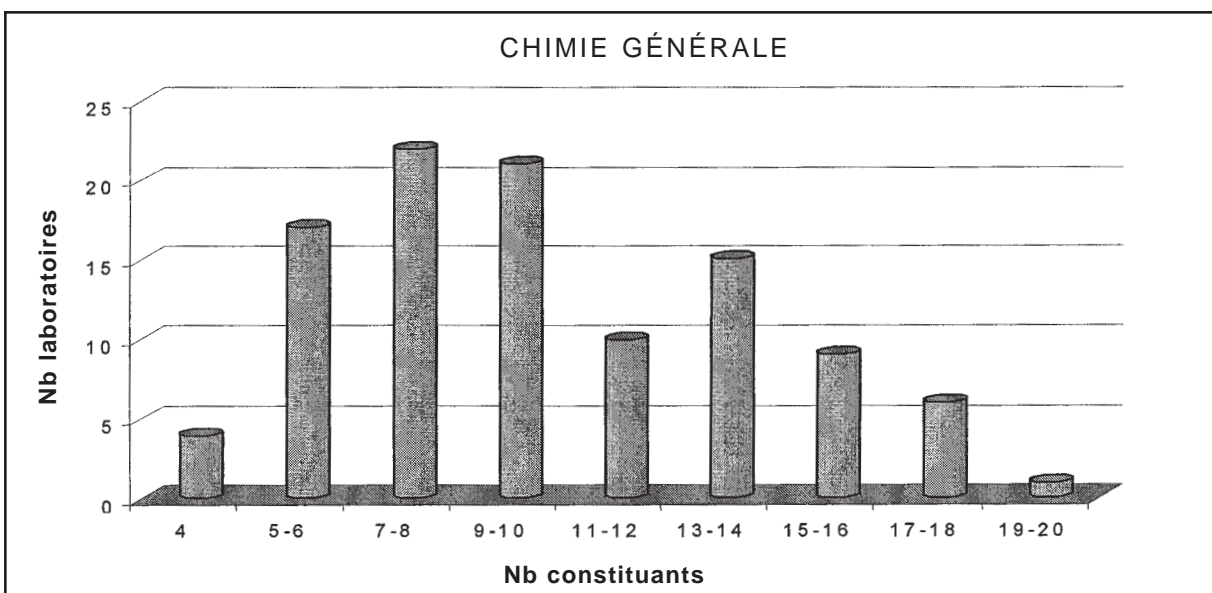


Tableau 2

Moyennes et CV des seuils inférieur et supérieur des valeurs critiques en chimie générale.

Constituants	Unités	VALEURS CRITIQUES					
		Seuil inférieur			Seuil supérieur		
		Moyenne	CV	N	Moyenne	CV (%)	N
Acide urique	µmol/L	–		–	781	8,9	31
Bicarbonate	mmol/L	10,50	14,0	40	40	–	40
Bilirubine néonatale	µmol/L	–	–	–	279	12,3	48
Calcium total	mmol/L	1,63	7,2	94	3,18	4,6	95
Chlorures	mmol/L	81	5,9	37	121	3,6	38
Créatinine	µmol/L	–	–	–	617	22,1	45
Glucose	mmol/L	2,4	10,5	98	24,3	21,2	98
Magnésium	mmol/L	0,45	12,0	62	2,36	27,3	62
Osmolalité	mOsmol/kg	255	3,3	25	324	2,1	25
Phosphore	mmol/L	0,35	12,5	59	3,01	11,1	25
Potassium	mmol/L	2,6	7,9	102	6,3	5,4	102
Sodium	mmol/L	122	2,6	103	158	2,2	103
Urée	mmol/L	–	–	–	29,3	28,5	23

Tableau 3

Moyennes et CV des seuils critiques pour les médicaments.

Constituants	Unités	VALEURS CRITIQUES					
		Seuil inférieur			Seuil supérieur		
		Moyenne	CV	N	Moyenne	CV	N
Acétaminophène	µmol/L	–	–	–	904	42,1	31
Acide Valproïque	µmol/L	–	–	–	1115	26,8	32
Carbamazépine	µmol/L	–	–	–	69	21,7	51
Digoxine	nmol/L	–	–	–	3,1	10,5	70
Lithium	mmol/L	–	–	–	1,8	22,0	68
Phénobarbital	µmol/L	–	–	–	240	11,4	37
Phénytoïne	µmol/L	–	–	–	108	22,9	60
Salicylates	mmol/L	–	–	–	2,77	37,0	45
Théophylline	µmol/L	–	–	–	130	19,5	63

La rédaction de directives concernant le traitement des valeurs critiques nécessite de nombreuses consultations et la mise en place de plusieurs protocoles :

- Définition de la notion de valeurs critiques
- Établissement d'une liste de valeurs critiques en consultation avec le personnel clinique
- Rédaction d'un protocole de validation à l'interne par le personnel technique d'un résultat présentant une valeur critique (vérification du CQ, informer le superviseur...)
- Établissement des mesures de transmission de l'information en fonction de l'organisation des services (urgence, clinique interne, clinique externe, horaire de travail...) et de situations problématiques (incapacité de joindre le médecin...)

- Mesure de suivi de l'information (vérification de réception de l'information)
- Développement d'un rapport informatisé (résultat et action de suivi, signature du responsable...)
- Établissement de règles de révision de la politique (date, signature)
- Affichage de la politique incluant la liste des valeurs critiques

Francine Morin-Coutu, Ph. D., C.S.P.Q.
Directrice, Bureau de contrôle de qualité
Société québécoise de biologie clinique (SQBC)
2313, rue King Ouest, bureau 218
Sherbrooke, QC, Canada, J1J 2G2

Tableau 4

Moyennes et CV des seuils inférieur et supérieur des valeurs critiques pour les gaz sanguins.

Constituants	Unités	VALEURS CRITIQUES					
		Seuil inférieur			Seuil supérieur		
		Moyenne	CV	N	Moyenne	CV	N
pCO ₂ artériel	mm Hg	20	7,8	54	65	10,8	57
pH artériel	mm Hg	7,2	0,4	58	7,6	0,5	57
pO ₂ artériel	mm Hg	43	11,8	53	–	–	–

Voici en terminant quelques suggestions de lecture intéressante sur le sujet :

1. Thomas L. Critical limits of laboratory results for urgent clinician notification. eJIFCC vol 14 no 1 : <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no1/140103200303n.htm>
2. Ontario Association of Medical Laboratories, OAML. Protocol for reporting Laboratory Test Results, 2001 : [www.oaml.com/PDF/C020.pdf]
3. Clinical Laboratory Reference 2003-2004 : [www.clr-online.com/reference.asp]
4. Howanitz J, Steindel SJ, Heard NV. Laboratory critical values policies and procedures. CAP Laboratory Improvement Programs. Arch Pathol Lab Med 2002;126:663-9.
5. Tillman J, Barth JH, ACB National Audit Group. A survey of laboratory' critical (alert) limits' in the UK. Ann Clin Biochem 2003;40(Pt2):181-4.

TSH

La thyroestimuline (selon l'Office québécois de la langue française) ou TSH (Thyroid Stimulating Hormone), aussi appelée thyrotropine ou hormone thyroïdienne, est une hormone protéique synthétisée par l'hypophyse antérieure et agissant sur la glande thyroïde pour stimuler la synthèse des hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T_4) et la triiodothyroïne (T_3). Elle est constituée de 2 chaînes polypeptidiques, alpha et bêta. La chaîne alpha est identique à celle de la LH, de la FSH et de la hCG alors que la chaîne bêta est spécifique à la TSH. Sa sécrétion est sous le contrôle de l'hormone hypothalamique TRH (Thyrotropin Releasing Hormone ou hormone de libération de la thyroestimuline) qui est aussi une hormone protéique mais sécrétée par l'hypothalamus en réponse à la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes. En cas d'hypothyroïdie primaire (perte ou diminution de fonctionnalité de la glande thyroïde), l'organisme réagit à la diminution des hormones thyroïdiennes plasmatiques en augmentant la sécrétion de la TRH qui stimule la synthèse de la TSH dans l'espoir que l'augmentation de stimulation de la glande thyroïde va compenser sa diminution de fonction. À l'inverse, en cas de surproduction des hormones thyroïdiennes (notamment dans la maladie de Basedow où la thyroïde est anormalement stimulée par un auto-anticorps), l'organisme va réagir en supprimant la sécrétion de TRH qui va entraîner une diminution de la TSH. Normalement la TSH réagit de façon logarithmique à toute variation du taux plasmatique de base propre à chaque individu des hormones thyroïdiennes. Si l'hyper- ou l'hypothyroïdie résulte d'un problème au niveau de la thyroïde, elle est dite primaire. Si elle résulte d'un problème au niveau de l'hypophyse (hypo- ou hypersécrétion de TSH) ou de l'hypothalamus, elle est dite secondaire ou tertiaire respectivement. Les hypo- ou hyperthyroïdies secondaires et tertiaires sont surtout causées par des tumeurs ou des traumatismes crâniens. Le dosage de la TSH par les méthodes récentes, appelées ultra-sensibles, est le test de première ligne d'investigation de la fonction thyroïdienne. Si la concentration plasmatique de TSH est normale, les dosages de T_4 ou de T_3 sont rarement requis. Cependant la TSH répond lentement à l'administration de lévo T_4 en cas d'hypothyroïdie ou d'antithyroïdiens en cas d'hyperthyroïdie et peut prendre jusqu'à un 4 à 6 semaines avant d'atteindre un nouvel équilibre. C'est donc dans le cadre du suivi d'une thérapie que le dosage de la thyroxine est parfois requis malgré une concentration normale de TSH.

DIMINUTION (1-7)

- Grossesse
- Autisme
- Infections
- Boulimie
- Jeûne
- Tabagisme
- 2 - 4 h post prise de Synthroid
- Prise de propylthiouracil, méthimazole, lithium, iodures, dopamine, L-dopa, glucocorticoïdes
- Syndrome de Klinefelter (XXY)
- Thyroïdite silencieuse du post-partum avant la phase d'hypothyroïdie
- Hyperthyroïdie factice
- Hyperthyroïdie subclinique (T_4 normale)
- Carcinome thyroïdien métastatique
- Thérapie excessive d'une hypothyroïdie
- Hypothyroïdie hypophysaire (ne répond pas au TRH) (4 % des patients en hypothyroïdie)
- Production ectopique d'hormones thyroïdiennes par les ovaires (struma ovarii)
- Traitement à l'interleukine-2 (3 % - 6 % des cas) ou à l'interféron alpha (1 % des cas)
- Acromégalie
- Maladie systémique grave
- Traumatisme sévère
- Chirurgie
- Thyrotoxicose à T_3
- Syndrome de Cushing
- État de mort imminente
- Hyperthyroïdie primaire : maladie de Basedow (ou maladie de Graves) (75 % des cas), nodules hypersécrétants autonomes (15 % des cas) ou thyroïdite

AUGMENTATION (1-7)

- Présence d'anticorps hétérophiles ou d'anticorps anti-anticorps de souris (8)
- Facteur rhumatoïde à concentration élevée (dépendant de la méthode de dosage)
- Vieillesse
- Variation diurne (pic 22:00 - 23:00, nadir 10:00 variation : 14 % - 320 % selon les études) : prélèvement fait en soirée
- Produits de contraste en radiologie (Telepaque, Oragrafin)
- Amphétamines
- Entraînement physique intensif
- Exposition à de grandes quantités de plomb
- Doses massives d'iodure inorganique
- Variation avec le cycle menstruel (pic jour 23)
- Prise de TRH, métoclopramide, sulpiride
- Chirurgie 2 h post stress
- Malaria
- Môle hydatiforme
- Cirrhose de Laënnec ou alcoolique
- Cancer du poumon, du sein
- Maladie psychiatrique aiguë
- Syndrome de résistance périphérique à la T_4
- Maladie d'Addison
- Goître simple
- Maladie sévère en phase de recouvrement
- Thérapie insuffisante au Synthroid
- Hypothyroïdie subclinique (T_4 normale)
- Hyperthyroïdie hypophysaire (hypersécrétion de TSH)
- Hypothyroïdie congénitale (crétinisme)
- Thyroïdite subaiguë après la phase de thyrotoxicose et avant la guérison
- Thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto
- Résistance de la thyroïde à la TSH (très rare)
- Tumeur sécrétrice de TSH
- Traitement avec de la TSH recombinée (Thyrogen)
- Hypothyroïdie primaire (myxœdème) (95 % - 96 % des patients en hypothyroïdie)

France Desjarlais, biochimiste clinique

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

T₃ (TRIIODOTHYRONINE)

La T₃ ou 3,5,3'-L-triiodothyronine est une hormone non protéique synthétisée par la glande thyroïde sous l'influence de la TSH (thyro-stimuline), hormone synthétisée par l'hypophyse sous la dépendance de la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) sécrétée par l'hypothalamus. La structure de la T₃ est celle résultant du couplage entre une monoiodotyrosine et une diiodotyrosine. La principale caractéristique des hormones thyroïdiennes est la présence d'iode dans leur structure. Les hormones thyroïdiennes sont entreposées dans la glande thyroïde sous forme de thyroglobuline, une protéine dont les résidus tyrosines sont iodés. Seulement 15 % de la T₃ plasmatique est sécrétée directement par la thyroïde alors que 85 % provient de la déiodination de la T₄ par le foie et les tissus périphériques. Les hormones thyroïdiennes sont transportées dans le plasma liées à des protéines de transport (thyroxine binding globulin ou TBG, Thyroxine Binding Pre-Albumin ou TBPA et albumine) : 99,95 % de la T₄ et 99,7 % de la T₃ sont liés ce qui veut dire qu'une très faible proportion des ces hormones sont libres et donc métaboliquement actives. Pendant longtemps la T₄ a été considérée comme étant la principale hormone thyroïdienne. Mais les études récentes démontrent que la T₃ joue un rôle majeur puisqu'elle est 4 à 5 fois plus active que la T₄. Certains vont même jusqu'à penser que la T₄ ne serait qu'une pro-hormone et que seule la T₃ serait l'hormone biologiquement active. Les hormones thyroïdiennes sont essentielles, chez les mammifères, à la croissance, au développement et à la maturation sexuelle. Elles stimulent les contractions cardiaques, la synthèse des protéines, le métabolisme des glucides et les besoins en vitamines. L'intérêt principal du dosage de la T₃ réside dans le dépistage précoce d'une récurrence de la maladie de Basedow (Graves) et dans le diagnostic de la thyrotoxicose à T₃ (3 % - 4 % des patients avec hyperthyroïdie), forme d'hyperthyroïdie associée à une concentration normale de T₄. Le dosage de la T₃ présente peu d'intérêt dans l'hypothyroïdie. Comme c'est la T₃ totale (libre + liée) qui est mesurée, toute variation de la concentration de la principale protéine de transport, la TBG, entraînera une variation dans le même sens de la concentration de la triiodothyronine.

DIMINUTION (1-7)

- Présence d'auto-anticorps anti-T₃ (dépendant de la méthode de dosage) (8)
- Tabagisme
- Vieillesse (> 60 ans : 10 % - 30 %)
- Entraînement physique
- Prise de propranolol ou de dexaméthasone
- Diminution des protéines de transport :
 - Androgènes
 - Maladies non thyroïdiennes graves
 - Phénytoïne, acide valproïque, salicylates, phénylbutazone
 - Diminution congénitale de TBG
 - Syndrome néphrotique
 - Hypoalbuminémie sévère
 - Fièvre thyphoïde
 - Propylthiouracil, methimazole, lithium, iodures
 - Méningite (méningocoques)
 - Malaria
- Cancer du sein
- Acidose diabétique sévère
- Hyperparathyroïdie
- Malnutrition protéique sévère
- Infarctus aigu du myocarde
- Colite ulcéreuse
- Cirrhose hépatique
- Insuffisance rénale chronique
- Syndrome de détresse respiratoire du prématuré
- Dépression
- Hyperthermie
- Infections
- Plasmaphérèse
- Stress intense, chirurgie
- État de mort imminente
- Thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto
- Hypothyroïdie primaire (normale chez 20 % des patients)

AUGMENTATION (1-7)

- Certains tubes à prélèvements contenant un gel séparateur de la compagnie B-D : interférence analytique due à un additif dans le tube et variable d'un tube à l'autre et d'une méthode de dosage à l'autre (automne 2004)
- Présence d'auto-anticorps anti-T₃ (dépendant de la méthode de dosage) (8)
- Manque de sommeil
- Surcharge pondérale
- Enfance
- Déficience en iode
- Augmentation des protéines de transport :
 - Grossesse
 - Contraceptifs oraux
 - Thérapie aux œstrogènes
 - Perphenazine (Trilafon)
 - Héroïne, méthadone
 - Maladie hépatique sévère
 - Augmentation congénitale de TBG
 - Porphyrurie intermittente aiguë
 - HIV
- Prise d'amiodarone
- Hémodialyse
- Diabète mellitus non traité
- Cancer de la thyroïde
- Goitre simple
- Thyroïdite subaiguë granulomateuse avant la phase atrophique
- Thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto avant la phase d'hypothyroïdie
- Myasthénie gravis
- Tumeur hypophysaire sécrétrice de TSH
- Carcinome thyroïdien métastatique
- Hyperthyroïdie primaire : maladie de Basedow (ou maladie de Graves) (75 % des cas), nodules hypersécrétants autonomes (15 % des cas) ou thyroïdite
- Thyrotoxicose à T₃

France Desjarlais, biochimiste clinique

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

T₄ LIBRE (THYROXINE LIBRE)

La T₄ ou thyroxine ou 3,5,3',5'-tétraiodothyronine est une hormone non protéique produite par la glande thyroïde sous l'influence de la TSH (thyroestimuline), hormone synthétisée par l'hypophyse sous la dépendance de la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) sécrétée par l'hypothalamus. La structure de la T₄ est celle résultant du couplage entre deux diiodotyrosines. La principale caractéristique des hormones thyroïdiennes (T₄ et T₃) est la présence d'iode dans leur structure. Les hormones thyroïdiennes sont entreposées dans la glande thyroïde sous forme de thyroglobuline, une protéine dont les résidus tyrosines sont iodés. Elles sont essentielles, chez les mammifères, à la croissance, au développement et à la maturation sexuelle. Elles stimulent les contractions cardiaques, la synthèse des protéines, le métabolisme des glucides et les besoins en vitamines. Environ 40 % de la T₄ sécrétée par la thyroïde est déiodée par le foie et d'autres tissus périphériques en T₃ et 45 % en T₃ inverse (rT₃ ou 3,3',5'-L-triiodothyronine), un isomère biologiquement inactif. Pendant longtemps la T₄ a été considérée comme étant la principale hormone thyroïdienne. Mais les études récentes démontrent que la T₃ joue un rôle majeur puisqu'elle est 4 à 5 fois plus active que la T₄. Certains vont même jusqu'à penser que la T₄ ne serait qu'une pro-hormone et que seule la T₃ serait l'hormone biologiquement active. Dans le sang, 99,95 % de la T₄ est liée de façon réversible à des protéines sériques : 80 % - 85 % à la TBG (Thyroxine Binding Globulin), 10 % - 15 % à la Thyroxine Binding Pré-Albumine ou TBPA et environ 5 % à l'albumine. Comme toute variation dans la concentration des protéines de transport va entraîner une variation de la concentration de la T₄ totale, des méthodes de dosage spécifiques à la fraction sérique libre ont été développées. La sécrétion des hormones thyroïdiennes par la thyroïde est sous l'effet d'un rétrocontrôle initié par la concentration sérique de ces hormones. Une augmentation de leur concentration entraîne une diminution de sécrétion de TRH par l'hypothalamus entraînant une diminution de la sécrétion de la TSH par l'hypophyse conduisant à une diminution de la stimulation de la thyroïde. Une diminution de la concentration sérique des hormones thyroïdiennes aura un effet inverse. La cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie est la maladie de Graves (ou maladie de Basedow selon l'Office québécois de la langue française) caractérisée par la présence dans le plasma d'auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH qui miment l'action de celle-ci.

DIMINUTION (1-7)

- Présence d'auto-anticorps anti-T₄ (dépendant de la méthode de dosage) (8)
- Grossesse (3^e trimestre)
- Prématurité
- Insuffisance rénale chronique
- Exposition à de grandes quantités de plomb
- Entraînement physique intensif
- Déficience modérée à sévère en iode
- Doses importantes d'iodure inorganique
- Doses élevées de médicaments glucocorticoïdes
- Maladie psychiatrique aiguë
- Prise de carbamazépine
- Prise de médicaments antithyroïdiens
- Prise de lithium
- Prise de désipramine ou d'amiodarone
- Thérapie à l'iode radioactif
- Irradiation externe
- Thyroïdectomie
- Maladie d'Addison (30 % des patients)
- Maladies sévères non thyroïdiennes
- Panhypopituitarisme (défaut de sécrétion de TSH)
- Déficit hypothalamique en TRH
- Athyréose (absence congénitale de la thyroïde)
- Défaut congénital de synthèse des hormones thyroïdiennes
- Thyroïdite subaiguë après la phase de thyrotoxicose et avant la guérison
- Thyroïdite du post-partum après la phase de thyrotoxicose
- Thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto
- Hypothyroïdie primaire (myxœdème) (95 % - 96 % des patients en hypothyroïdie)

AUGMENTATION (1-7)

- Présence d'anticorps hétérophiles ou d'anticorps anti-anticorps de souris
- Présence d'auto-anticorps anti-T₄ (dépendant de la méthode de dosage) (8)
- Facteur rhumatoïde à concentration élevée (dépendant de la méthode de dosage)
- Prélèvement 2 - 4 heures après prise de Synthroid
- Certains produits de contraste (Telepaque, Oragrafin)
- Hyperémèse
- Phorphyrurie aiguë
- Dépendance à certaines drogues illicites (amphétamines, héroïne, méthadone, PCP)
- Psychose aiguë
- Prise d'amiodarone ou d'interféron alpha
- Thérapie excessive d'une hypothyroïdie
- Maladie chronique sévère
- Cirrhose alcoolique
- Hépatite sévère
- Thyroïdite subaiguë granulomateuse avant la phase atrophique
- Myasthénie gravis
- Môle hydatiforme
- Thyroïdite silencieuse du post-partum avant la phase d'hypothyroïdie
- Struma ovarii
- Hyperthyroïdie dysalbuminémique familiale
- Hyperthyroïdie factice
- Tumeur hypophysaire sécrétrice de TSH
- Carcimome thyroïdien métastatique
- Syndrome de résistance périphérique à la T₄
- Goitre multinodulaire toxique
- Nodule toxique solitaire
- Maladie de Basedow (Graves' disease) ou goitre exophtalmique (75 % des thyrotoxicoses)

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. In: Manning S, editor. Clinical Laboratory Medicine, Clinical Application of Laboratory Data, 6th ed. St-Louis: Mosby-Year Book Inc; 1995.
2. Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.
3. Bisop ML, Duben-Engelkirk JL, Fody EP, editors. Clinical Chemistry: Principles, Procedures, Correlations, 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992.
4. Young DS. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. AACC Press; 1993.
5. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. AACC Press; 1990, p. 3-19-3-25; 1991.
6. Friedman RB, Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests. AACC Press; 1989.
7. Laboratoire Vieux Mayeur, Biologie clinique. Exploration thyroïde : http://home.tiscali.be/be016102/thyro_lab0.htm
8. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays : a potential for clinical misinformation. Clin Chem 1998;44:440-54.

Les *Annales de biologie clinique du Québec* acceptent tous les manuscrits originaux présentant un intérêt scientifique en biologie clinique. Les manuscrits peuvent être soumis en français ou en anglais. Le journal offre aux auteurs la possibilité de publier:

- Articles de revue sur des sujets de la biologie médicale (biochimie, hématologie, microbiologie, pathologie).
- Articles de recherche clinique en médecine de laboratoire (performance diagnostique, pertinence ou guide d'utilisation des tests...).
- Articles de recherche fondamentale ou appliquée (évaluation de méthodes et d'instruments, développement de tests...).
- Chroniques sur l'agrément des laboratoires, le contrôle de la qualité, l'Internet, les actualités médicales et scientifiques et le congrès annuel de la SQBC.
- Opinion et débat (Courrier du lecteur).
- Notes cliniques ou analytiques: cas cliniques intéressants, interférences analytiques, difficultés techniques...
- Compte-rendu de lecture.
- Compte-rendu de congrès.

Présentation des manuscrits

Les manuscrits devront, autant que possible, être soumis sous forme de fichier MS Word. Ceux-ci peuvent parvenir au rédacteur en chef sur disquette ou par courriel. Cependant, afin de s'assurer de la conformité des documents reçus sous cette forme, une copie papier doit également être envoyée par la poste au rédacteur en chef. Le texte doit respecter la mise en forme suivante: page 216 par 279 mm (8 1/2 par 11 pouces), marges de 25 mm (d'un pouce), double interligne et police d'au moins 10 points.

Les figures et les tableaux devront être soumis sur des pages séparées. Leur qualité devra être particulièrement soignée car ils seront reproduits sans recomposition. Lorsque les figures ou tableaux sont créés sous la forme d'une image, les titres et les légendes devront être fournis séparément sous un format texte.

Lettre de l'auteur responsable

En cas d'auteurs multiples, une lettre doit accompagner le manuscrit et être signée par l'auteur responsable de la correspondance qui confirmera que l'article a été approuvé par tous les auteurs. On devra aussi y indiquer le numéro de téléphone de l'auteur avec qui le rédacteur en chef pourra communiquer pour discuter de l'article.

Articles originaux

Les articles originaux doivent comprendre un résumé dans la même langue que le reste du manuscrit ainsi qu'un résumé en français si le manuscrit est en anglais. Le journal accepte également de publier des reproductions (totales ou partielles) et des traductions d'articles déjà publiés dans d'autres revues. Dans ces cas, une autorisation écrite de la personne détenant le droit d'auteur (copyright) devra accompagner le manuscrit.

Les *Annales de biologie clinique du Québec* se conforment aux recommandations exprimées dans: "Uniform Requirements Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" publiées par "International Committee of Medical Journal Editors" (<http://www.icmje.org>).

Page titre

On devra y indiquer dans l'ordre et en majuscules, le titre de l'article, les noms et prénoms des auteurs et leurs adresses complètes qui devront comprendre le département, l'institution, la rue, la ville, et le code postal.

Texte

Dans la mesure du possible, le texte devra être subdivisé en quatre chapitres: Introduction, Méthodes, Résultats et Discussion.

Remerciements

On devra indiquer à ce niveau tous les supports qui ont permis la réalisation du travail publié. Ceci inclut les supports financiers (bourses ou fonds de recherche), les échantillons ou produits gratuitement fournis, les conseils gratuitement donnés et l'assistance technique ou cléricale. Les auteurs sont en outre invités à demander l'autorisation des personnes ou des organismes qu'ils citent nommément.

Références

Les références sont citées dans le texte en utilisant un numéro, et non par le nom de l'auteur, selon l'ordre de leur apparition. Les auteurs doivent utiliser les abréviations des journaux et le style adoptés dans l'*Index Medicus* de la "National Library of Medicine" américaine.

On devra éviter d'utiliser les "observations non publiées" et les "communications personnelles" comme références.

Article standard

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3. Si l'article comprend plus de 6 auteurs, citer les six premiers et ajouter "et al."

Article collectif

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282-4.

Livre

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Chapitre dans un livre

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Les sites <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi> et <http://www.icmje.org> peuvent être consultés pour obtenir d'autres exemples.

Unités de mesure et abréviations

Toutes les unités de mesure doivent être en unités SI.

Utiliser uniquement les abréviations standards. Les abréviations non-standards devront être limitées en nombre et devront être préalablement définies, soit dans le texte, soit dans une note séparée (footnote).

Tirés à part

Le journal ne procède pas à l'envoi de tirés à part aux auteurs, mais fournira sur demande quelques exemplaires supplémentaires du journal.

Révision et acceptation des manuscrits

Les *Annales de biologie clinique du Québec* étant une revue avec jury, les manuscrits soumis pour publication sont révisés par les membres du comité éditeur selon des modalités propres à leur catégorie. Le comité éditeur possède la décision finale de publication et il en est responsable devant le conseil d'administration de la SQBC. Un manuscrit accepté pour publication devient la propriété du journal et ne pourra être retourné aux auteurs.

Courrier

Le rédacteur en chef accorde un droit de réponse aux auteurs recevant du courrier par son intermédiaire. La lettre et la réponse seront publiées ensemble dans la section destinée à cette fin dans le journal (Courrier du lecteur).



Ortho-Clinical Diagnostics

a Johnson & Johnson company



Nous sommes fiers d'avoir commandité

le banquet du président

lors du 25^e Congrès

de la Société québécoise de biologie clinique