



du 19 au 21 octobre 2005
Hôtel Best Western,
Drummondville



VIEILLIR?
Plus qu'une
question d'âge

26^e
congrès annuel
de la
société
québécoise
de biologie
clinique



**COMITÉ ORGANISATEUR
CONGRÈS SQBC 2005**

Président

Gino Brochu
C.H. régional de Trois-Rivières

Secrétariat et inscription

Maurice Dupras et Claude Gagnon
Hôpital Sainte-Croix de Drummondville

Exposition commerciale et commandites

Bertrand Rossignol
Hôtel-Dieu d'Arthabaska

Marc Vachon
C.H. du Centre-de-la-Mauricie

Coordination des services et relations avec l'hôtel

Maurice Dupras
Hôpital Sainte-Croix de Drummondville

Activités informatiques

Gino Brochu
C.H. régional de Trois-Rivières

Activité sociales

Christiane St-Amant
Hôpital Sainte-Croix de Drummondville

Trésorier

Réjean Fraser
C.H. de Rouyn-Noranda

Présentations par affiche

Marc Letellier
CHUS

Symposium I

Biochimie du vieillissement
Bernard Vinet
CHUM

Symposium II

Métabolisme osseux et pathologies associées
Edgard Delvin
Hôpital Sainte-Justine

Symposium III

Maladies neuro-dégénératives
Pierre Allard
Hôpital Sainte-Justine

MOT DU PRÉSIDENT DU CONGRÈS

Qui d'entre nous n'a jamais rêvé de rester jeune et épanoui ? Depuis des siècles, nous cherchons à percer le secret de l'éternelle jeunesse, à découvrir la fontaine de jouvence. Cette quête incessante passe par l'arsenal cosmétique, puis par le recours aux services du plasticien mais aussi, plus près de nous, par la recherche du ou des gènes responsables du processus de vieillissement.

Dès sa naissance, l'individu fait face à son destin. Il se développe sur une période de 20 à 30 ans où il atteindra sa pleine maturité. Et une fois qu'il a atteint la plénitude de ses moyens physiques et intellectuels, il sera confronté à l'inéluctable, son déclin !

Vieillir implique différents aspects biologiques, sociaux, psychologiques et autres qui interagissent entre eux. Dans notre société occidentale, la peur de vieillir prédomine, car nous associons la vieillesse à la déchéance physique et à la mort, et nous confondons la sénescence, processus physiologique et psychologique normal du vieillissement, et la sénilité qui définit les aspects pathologiques de la vieillesse. Bien que le vieillissement fasse partie intégrante du cycle de la vie, la vieillesse s'exprime à un âge variable selon les individus et, surtout, selon leurs conditions de vie.

Dans les pays développés, l'amélioration des soins de santé et des conditions de vie a fait considérablement progresser l'espérance de vie. Selon Statistique Canada, il y aurait actuellement, plus de 4 millions de canadiens âgés de plus que 65 ans. Ce nombre atteindra 6 millions d'ici 2021, et 7,5 millions avant 2031. Dans une société où l'on vit de plus en plus longtemps, le vieillissement devient une préoccupation majeure.

Au nom du comité organisateur, je vous invite à découvrir et à explorer en grand nombre divers aspects du vieillissement lors de la 26^e édition du congrès annuel de la Société québécoise de biologie clinique (hôtel Best Western de Drummondville, 19 au 21 octobre 2005) sous le thème « Vieillir ? Plus qu'une question d'âge ».

Gino Brochu
Président du comité organisateur
26^e congrès annuel SQBC
Biochimiste clinique,
Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

CONFÉRENCE D'OUVERTURE

MON EXPÉRIENCE OLYMPIQUE AVEC MA PRÉFÉRÉE « LA PETITE EPO ».

Raynald Gareau, PhD

Directeur du département de chimie-biologie,
Coordonnateur du programme « Année préparatoire au programme de médecine »,
Université du Québec à Trois-Rivières.
Professeur associé, faculté de pharmacie, Université de Montpellier, France.
Consultant à la Commission médicale du CIO, Lausanne, Suisse.

Notes biographiques

Détenteur d'un doctorat en biophysique de l'Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Dr Gareau est un auteur prolifique de renommée internationale avec près d'une centaine de communications dans le domaine du dopage sanguin. Il est très actif au sein de l'organisation de l'UQTR, notamment à titre de professeur d'hématologie depuis 1989, de responsable du laboratoire d'analyses biomédicales de 1995 à 2001, de chef de la section biologie médicale de 1997 à 2000 et de directeur de l'École de cytométrie du Québec de 1992 à 1998. Au tournant du siècle, il a été nommé directeur du département de chimie-biologie ainsi que coordonnateur du programme « Année préparatoire au programme de médecine ». Il participe à divers comités, dont plus particulièrement ceux de l'élaboration du programme sage-femme et de l'implantation du programme de baccalauréat en pratique sage-femme à titre de coordonnateur. Sur le plan international, il a obtenu divers statuts particuliers, dont ceux de professeur associé à la faculté de pharmacie de l'Université de Montpellier en France, de professeur invité à l'Université de Paris, de consultant à la Commission médicale du CIO à Lausanne en Suisse, de directeur d'une équipe internationale de recherche (Canada, France, Norvège, Australie) ainsi que de représentant canadien à la réunion du MOU qui s'est tenue en Norvège les 27 et 28 octobre 1995.

Résumé de la présentation

Le dopage dans le domaine sportif est aussi ancien que l'organisation du sport elle-même. Dans sa version moderne apparue à la fin du XIX^e siècle, le sport n'a pu se séparer de ce compagnon embarrassant qui est même devenu omniprésent. En fait, jamais les héros modernes de l'Olympe n'ont été si glorifiés pour pratiquer un jeu qui correspond parfaitement à notre société, et donc aux exigences de l'image, du spectacle et de la réussite. Le sport est « mirage, illusion, donne à croire », mais ses enjeux mêmes l'assujettissent aux pressions de l'argent et des médias favorisant ainsi dopages, trucages et malversations qui sont paradoxalement décriés par cette même société.

Le parallélisme entre le dopage sportif et la progression de la performance est depuis toujours une réalité accablante et, à titre d'exemple, il faut se rappeler la large utilisation de substances naturelles de type alcool durant la 1^{re} Guerre mondiale et, à cette même période, dans certaines disciplines sportives éprouvantes. Plus récemment, la consommation de molécules stimulantes, telles les amphétamines, a suivi leur utilisation chez les pilotes de chasse pendant la 2^e Guerre mondiale, puis les stéroïdes, les corticostéroïdes et ainsi de suite pour cette ère du dopage empirique. La progression parallèle des technologies biomédicales, des biotechnologies et des enjeux médiatiques, économiques, culturels et politiques du sport de haut niveau a transformé le bon vieux dopage empirique en une organisation médicalement et scientifiquement contrôlée. Les conséquences du nouvel arsenal dopant sont l'efficacité réelle et la difficulté, pour ne pas écrire l'impossibilité, de contrôle par l'approche toxicologique légalement reconnue. À titre caricatural (mais si peu !) en 2005, l'érythropoïétine (EPO) n'est qu'un « péché véniel » en comparaison avec ce qui existe sur le *benchtop* mondial au service du fraudeur potentiel.

C'est en gardant comme toile de fond cette problématique que je présenterai l'expérience olympique, que j'ai vécue à partir de ma lointaine contrée (Trois-Rivières), dont le nom a toujours été le supplice de mes collègues anglophones. Cette expérience d'abord scientifique, mais vécue sur le mode « sexy science » (honne soit qui mal y pense !), a tracé la voie au suivi longitudinal et à l'utilisation de la médecine du travail, avec comme objectif d'atténuer le dopage mais aussi et surtout de protéger le sportif, acteur et moteur de ce spectacle planétaire.

SYMPOSIUM I BIOCHIMIE DU VIEILLISSEMENT

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Bernard Vinet, biochimiste clinique, CHUM

Le vieillissement est un sujet qui nous intéresse tous. Nous y sommes tous soumis et nous voulons tous le retarder le plus possible. Le mot du président du congrès situe très bien notre attitude vis-à-vis du vieillissement et je n'élaborerai pas davantage. Je dirai simplement qu'il y a plusieurs façons de voir le vieillissement. Pour certains, c'est un changement biologique qui se manifeste tout au long de notre vie, pour d'autres, c'est l'atteinte de la maturité, la prise d'expérience, le développement de la tolérance... ou de l'intolérance, et aussi l'approche de l'issue fatale. Lorsque le vieillissement fut choisi comme sujet de ce symposium, nous avons opté de l'aborder sous différents aspects afin de susciter l'intérêt.

Au début de ma carrière, au milieu des années 70, l'âge était un facteur important pris en compte dans l'interprétation des résultats de plusieurs analyses biochimiques. Ainsi les valeurs de référence variaient en fonction de l'âge. Par exemple, l'augmentation du taux de cholestérol avec l'âge était considérée comme un phénomène normal. Aujourd'hui, l'attitude devant le taux de cholestérol a changé complètement et traduit bien notre évolution par rapport aux changements qui accompagnent le vieillissement. Avec l'aide des médicaments hypocholestérolémiants, il est maintenant possible de maintenir notre cholestérolémie de jeunesse tout au long de notre vie.

Sommes-nous sur la bonne voie pour atteindre la fontaine de jouvence ? Ou bien ajoutons-nous des pressions supplémentaires à l'individu pour qu'il change ses habitudes de vie pour être plus performant et se conformer à une image imposée par notre société ? Sommes-nous en train d'augmenter notre longévité au risque d'accroître les coûts en services de santé, croissance associée à une proportion plus grande d'individus âgés ? Voilà des questions d'actualité auxquelles nous tenterons de répondre au cours de ce symposium.

En organisant ce symposium, j'ai aussi découvert que le Québec était riche en importants groupes de travail dans le domaine du vieillissement, dont SOLIDAGE, un groupe de recherche relevant à la fois de l'Université de Montréal et de l'Université McGill, soutenu par d'autres groupes, dont le Centre d'épidémiologie clinique et de recherche en santé publique de l'Hôpital général juif, le Groupe de recherche interdisciplinaire en santé de l'Université de Montréal, la chaire en gériatrie de l'Université McGill et l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. J'ai aussi appris l'existence de la Société québécoise de gériatrie et de l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke.

Je tiens à remercier de façon toute particulière docteure Pierrette Gaudreau pour son aide considérable dans l'organisation de ce symposium.

THÉORIES DU VIEILLISSEMENT ET MARQUEURS BIOCHIMIQUES

Pierrette Gaudreau, PhD

Directrice adjointe, Réseau québécois de recherche sur le vieillissement.
Professeure titulaire, département de médecine, Université de Montréal.
Directrice, Laboratoire de neuroendocrinologie du vieillissement,
Centre de recherche du CHUM, Hôpital Notre-Dame.

Notes biographiques

Dre Pierrette Gaudreau a complété sa formation doctorale en pharmacologie à la faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke et au *National Institutes of Health* à Bethesda au Maryland. Elle a poursuivi ses études avec une formation postdoctorale en neuroendocrinologie au département de médecine de l'Université de Montréal. Elle est professeure titulaire au département de médecine de cette institution et récipiendaire d'une bourse chercheur-boursier national du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). Elle est directrice du laboratoire de neuroendocrinologie du vieillissement au Centre de recherche du CHUM à l'hôpital Notre-Dame. Elle détient des affiliations universitaires aux départements de physiologie et biochimie de l'Université de Montréal, au Centre McGill d'études sur le vieillissement et au Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Elle est coresponsable depuis 1998 de l'axe nutrition et vieillissement

réussi du Réseau québécois de recherche sur le vieillissement et coresponsable de l'infrastructure « colonies de rats âgés » de ce réseau, dont elle est la directrice adjointe depuis février 2003. Elle est conseillère scientifique au FRSQ depuis 1993.

Ses recherches actuelles relèvent principalement du domaine de la neuroendocrinologie du vieillissement et sont axées sur l'étude de la fonction somatotrope, du récepteur hypophysaire du facteur de libération de l'hormone de croissance (GHRH), de la compréhension des mécanismes centraux et périphériques, moléculaires et cellulaires contribuant à la somatopause et du développement de stratégies d'interventions nutritionnelles et hormonales pouvant contribuer à un vieillissement réussi.

Résumé de la présentation

Le vieillissement représente l'aspect le moins bien compris de la biologie humaine. Plusieurs théories ont été mises de l'avant afin d'expliquer ce phénomène complexe, tant au niveau génétique, moléculaire, cellulaire que systémique. Les mécanismes moléculaires du vieillissement reposent principalement sur les théories des mutations somatiques, du raccourcissement des télomères, des détériorations des structures mitochondriales, de l'altération des protéines et de l'ADN et de l'accumulation de déchets dans la cellule. Les principaux mécanismes cellulaires sont en lien avec la théorie des radicaux libres, de la gluco- et lipotoxicité et du dérèglement des processus apoptotiques. Au plan systémique, les altérations cellulaires entraînent des pannes de systèmes chez les mammifères, telles que la diminution de la fonction somatotrope ou somatopause et une réduction des défenses immunitaires. A partir de nos expériences en recherche, tant à l'aide de modèles animaux que chez l'humain, l'utilité de plusieurs marqueurs biologiques du vieillissement sera discutée.

N.B. Tous les comptes rendus des présentations, rédigés par des membres du comité des Annales de biologie clinique du Québec, ont été révisés et approuvés par les conférenciers.

Compte rendu de la présentation

par Louise Charest-Boulé, biochimiste clinique, Centre hospitalier Angrignon

Les études démographiques montrent que le vieillissement de la population s'accélère et que la tendance se maintiendra au cours des prochaines décennies. La recherche sur le vieillissement, peu prise en compte auparavant à cause de sa grande complexité, gagne donc en intérêt et en visibilité. Défini comme une détérioration passive et aléatoire des processus physiologiques accompagnée d'une perte de contrôle homéostatique de l'organisme, le vieillissement est un état universel conduisant à la sénescence et à la mort. Il implique des facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux.

Les théories du vieillissement sont multiples et soit d'ordre génétique (ex. : raccourcissement des télomères), cellulaire (ex. : stress oxydatif) ou systémique, c'est-à-dire où l'ensemble des dommages entraînant des pannes de systèmes sont considérés (ex. systèmes immunitaire et neuroendocrinien). Différentes études ont démontré un raccourcissement du nombre de paires de bases des télomères avec le vieillissement et ce jusqu'au point où la cellule n'ait plus la compétence de se diviser. Selon une étude américaine chez des personnes âgées de plus de 60 ans, lorsque l'on tient compte de l'âge chronologique et du genre, le raccourcissement des télomères expliquerait seulement 37 % de la différence de risque de mortalité. Le stress oxydatif et la production de radicaux libres qui endommagent les macromolécules (ADN, lipides et protéines) pourraient donc représenter une piste d'intérêt de même que la somatopause, qui représente une panne de la fonction somatotrope et de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH). Dans l'hypophyse antérieure, seules les cellules somatotropes expriment le récepteur du GHRH (GHRH-R), par l'intermédiaire duquel le GHRH stimule la synthèse et la sécrétion de GH et la prolifération de ces cellules. Avec l'âge, le niveau basal de GH circulant demeure relativement stable, mais la réponse à une stimulation par le facteur de libération de la GH (GHRH) diminue significativement. Le même phénomène est observé *in vivo* et *in vitro* chez les rats âgés qui servent de modèles aux études fondamentales.

L'utilisation de modèles animaux permet d'étudier le mécanisme de perte de réponse au GHRH au cours du vieillissement. À l'aide d'essais de liaison *in vitro*, des différences importantes de paramètres de liaison du GHRH à son récepteur hypophysaire ont été identifiées. Chez les rats jeunes (2 mois), deux types de sites liaison sont observés : un premier, à haute affinité et basse capacité et un second, à basse affinité et haute capacité. Le nombre de sites à haute affinité, qui correspond au GHRH-R fonctionnel, diminue progressivement et devient non mesurable chez les rats âgés (18 mois). Il en résulte une perte importante de sensibilité au GHRH. Cette diminution de concentration de GHRH-R a été confirmée à l'aide d'anticorps spécifiques. Les niveaux de transcrits d'ARNm du GHRH-R, codant pour le récepteur fonctionnel, diminuent entre l'âge de 8 et 18 mois.

La restriction calorique de longue durée est reconnue pour retarder l'apparition des détériorations physiologiques et des maladies reliées au vieillissement. Une étude à l'aide de ce modèle démontre que les patrons de sécrétion de GH sont maintenus chez ces rats âgés. L'intervention comporte une restriction calorique de 40 % par rapport aux animaux nourris à satiété avec un maintien des apports en micronutriments. Le poids corporel et celui de différents organes des rats âgés en restriction calorique, comparativement à ceux des rats nourris à satiété, démontrent l'efficacité de cette intervention nutritionnelle. Les niveaux de transcrits d'ARNm du GHRH-R et les paramètres de liaison du GHRH des rats en restriction calorique sont très semblables à ceux des rats de 2 mois. La restriction calorique n'a pas d'effet positif sur les niveaux d'hormones thyroïdiennes circulantes mais augmente ceux de corticostérone, deux régulateurs positifs de l'expression du GHRH-R. Les niveaux sériques d'IGF-I total ne sont pas normalisés par la restriction calorique. Celle-ci n'a pas d'effet important à long terme sur les niveaux sériques d'acides gras libres, mais prévient une augmentation significative des niveaux de leptine et de glucose et l'apparition de la résistance à l'insuline. La qualité de l'apport protéique (soya versus caséine) n'a pas d'impact significatif sur le maintien de la fonctionnalité du GHRH-R au cours du vieillissement.

Une étude de régulation génique de l'expression des 28 000 gènes a été réalisée dans l'hypophyse antérieure de rats âgés, soumis ou non à une restriction calorique modérée de longue durée. L'analyse montre notamment une expression différentielle des gènes impliqués dans le contrôle de la fonction somatotrope en fonction du vieillissement et de la restriction calorique. Le gène du GHRH-R est également régulé positivement par la restriction calorique. De plus, le niveau de gènes d'enzymes impliqués dans le contrôle du stress oxydatif est modifié par la restriction calorique. Par exemple, celui de la glutathion peroxydase est inhibée de façon significative alors que celui de la glutathion transférase est augmenté. Des études *in vitro* dans les cellules hypophysaires de rats jeunes, mises en culture en présence de concentrations de glucose mimant un état diabétique ou de vieillissement et produisant un stress oxydatif, démontrent une diminution de la sensibilité des somatotropes au GHRH.

Finalement, une étude observationnelle d'une durée de 5 ans, portant sur la nutrition comme déterminant d'un vieillissement réussi, a récemment été entreprise chez une cohorte d'hommes et femmes québécoises, de 68 à 82 ans à leur entrée dans l'étude. Les résultats de première année permettent de comparer certains paramètres biochimiques en fonction de l'âge et du sexe (hémoglobine, hématoците, glycémie, albumine), et de les relier aux informations sur la nutrition. Il a été observé qu'environ 25 % des sujets ont une glycémie élevée mais ne s'identifient pas comme étant diabétiques ou pré-diabétiques. Une corrélation positive a été mise en évidence entre la consommation régulière d'aliments fonctionnels à propriété antioxydante, les niveaux circulants de vitamine C et le statut antioxydant sérique total. Des études détaillées seront entreprises sous peu sur l'impact du stress oxydatif sur les systèmes immunitaire et endocrinien au cours du vieillissement et leur protection par une consommation d'aliments riches en antioxydants.

Les résultats obtenus tant chez les rats que chez l'homme permettront de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires du vieillissement et de proposer des interventions nutritionnelles et/ou pharmacologiques favorisant un vieillissement réussi.

NUTRITION ET VIEILLISSEMENT RÉUSSI

Hélène Payette, PhD

Professeure titulaire, département des sciences de la santé communautaire,
Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke.
Directrice scientifique, Centre de recherche sur le vieillissement,
Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke.

Notes biographiques

Dre Hélène Payette est professeure titulaire au département des sciences de la santé communautaire à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke et directrice scientifique du Centre de recherche sur le vieillissement de l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke. Elle est spécialisée en nutrition et en épidémiologie dans le domaine du vieillissement. Elle a été chercheuse boursière du PNRDS et du FRSQ de 1994 à 2003. Ses intérêts de recherche comprennent la saine alimentation et ses déterminants, la composition corporelle et l'autonomie fonctionnelle au cours du vieillissement. Ses travaux portent sur la prévalence et le dépistage des risques nutritionnels de même que sur l'évaluation d'interventions nutritionnelles dans la population âgée fragile vivant dans la communauté. Dre Payette est chercheuse principale d'une importante étude intitulée « Étude longitudinale québécoise sur la nutrition comme déterminant d'un vieillissement réussi (NuAge) » financée par les IRSC (2003-2008).

Résumé de la présentation

À l'instar de son rôle reconnu dans la prévention des maladies, une alimentation adéquate est essentielle au maintien de l'autonomie et de la qualité de vie des personnes âgées. En effet, l'état nutritionnel est intimement lié à la fragilité et à la sarcopénie. En outre, les carences nutritionnelles résultent en des infections plus fréquentes, une accélération des pertes cognitives, une institutionnalisation et une mortalité précoces parmi les populations vieillissantes. L'étude NuAge vise à évaluer l'impact de l'alimentation passée et actuelle ainsi que de ses fluctuations sur les changements observés dans la santé physique et cognitive, l'autonomie fonctionnelle et le fonctionnement social de personnes âgées de 68 à 82 ans sur une période de 5 ans. La composition corporelle, le métabolisme énergétique et les déterminants de l'état nutritionnel sont également examinés. Une meilleure compréhension de la régulation du processus de vieillissement par la nutrition fournira les données probantes pour promouvoir un vieillissement réussi.

Compte rendu de la présentation

par Luce Boulanger, résidente en biochimie clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Le modèle théorique du vieillissement réussi suggère que celui-ci est une combinaison de l'absence de maladies et d'incapacités, d'une performance physique et cognitive élevée et d'un engagement dans les activités sociales.

La fragilité est un syndrome complexe de vulnérabilité accrue et d'incapacité à résister à des agressions du milieu externe. Cette diminution d'homéostasie et de résistance au stress est caractérisée par un profil clinique particulier. Il a été proposé de définir la fragilité par la présence d'au moins trois des critères suivants : perte de poids involontaire, épuisement, faible endurance, activité physique réduite et lenteur de la marche. Cette fragilité est une étape pivot dans le processus de perte d'autonomie au cours du vieillissement et se situe en amont de l'incapacité.

Dans le but d'augmenter la qualité de vie, il serait intéressant de pouvoir compresser les périodes d'incapacités fonctionnelles et de morbidité le plus près possible du décès. La diminution de l'apport alimentaire est souvent l'élément déclencheur qui amorce la spirale de la malnutrition entraînant la perte d'autonomie. C'est donc grâce à des modulations nutritionnelles qu'on pourrait agir sur cette étape de la fragilité.

L'étude NuAge, financée par les Instituts de recherche en santé (IRSC) et le Réseau québécois de recherche sur le vieillissement, un réseau thématique du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ), cherche à démontrer que la nutrition est un des déterminants d'un vieillissement réussi. C'est une étude québécoise longitudinale sur 5 ans (2003-2008) centrée sur les paramètres nutritionnels. Le recrutement s'est fait sur la base d'un échantillonnage aléatoire de la population stratifié selon l'âge et le sexe, à partir des bases de données de la RAMQ : 1785 sujets, hommes et femmes, ont été enrôlés dans l'étude à Montréal et Sherbrooke. Les sujets devaient tous être en bonne santé physique et mentale et démontrer une indépendance fonctionnelle. Leur participation implique une entrevue annuelle face-à-face et des entrevues téléphoniques aux 6 mois. Les données recueillies sont d'ordre nutritionnel (diète, habitude alimentaire, composition corporelle, etc.), fonctionnel (force, performance, etc.), médical (santé physique, mentale et cognitive) et social (réseau, soutien, participation). Les échantillons biologiques recueillis (sang, salive et urine) serviront à la détermination de plus de 60 paramètres biologiques. Les données recueillies jusqu'à maintenant ont permis de confirmer l'efficacité des procédures de recrutement et de suivi. Les analyses transversales montrent déjà des différences selon l'âge et le sexe. Les résultats préliminaires dessinent déjà des avenues de recherche intéressantes.

Les résultats de NuAge permettront d'établir des programmes de promotion en nutrition adaptés aux personnes âgées, d'élaborer des stratégies de prévention des maladies du vieil âge, d'émettre des directives nationales pour une nutrition optimale appropriées pour les personnes âgées, de fournir des données probantes pour les décideurs en santé et de permettre l'élaboration de nouveaux produits alimentaires adaptés à la population vieillissante.

VIEILLISSEMENT ET IMPACT SUR LA SOCIÉTÉ : MYTHES ET RÉALITÉS

Howard Bergman, MD

Professeur et titulaire de la chaire Dr Joseph Kaufmann, Université McGill.
Directeur, Réseau québécois de recherche sur le vieillissement (FRSQ).
Directeur, division de gériatrie,
Université McGill et Hôpital général juif-Sir Mortimer B. Davis.

Notes biographiques

Dr Howard Bergman est professeur titulaire de gériatrie, premier titulaire de la chaire Dr Joseph Kaufmann et directeur de la division de gériatrie du département de médecine de l'Université McGill. Il est également directeur de la division de gériatrie et chercheur au Centre d'épidémiologie clinique et de recherche en santé publique et au Centre Bloomfield pour la recherche sur le vieillissement à l'Institut Lady Davis de l'Hôpital général juif-Sir Mortimer B. Davis. Il est professeur associé au département d'administration de la santé de l'Université de Montréal et professeur invité à la faculté de médecine de l'Université de Lausanne en Suisse ainsi qu'à la faculté des sciences de la santé de l'Université Ben Gurion, Beer-Sheva en Israël.

En 2003, Dr Bergman a été nommé directeur du Réseau québécois de recherche sur le vieillissement subventionné par le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). En 2004, il a été nommé vice-président du conseil consultatif de l'Institut du vieillissement des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Il est également président de la Société canadienne de gériatrie. Dans le domaine de l'organisation du système de santé pour les personnes âgées, Dr Bergman est codirecteur de SOLIDAGE, le groupe de recherche conjoint Université McGill/Université de Montréal sur les services intégrés pour les personnes âgées. De 1999 à 2002, il a été un des investigateurs principaux dans la réalisation et l'évaluation d'un projet de démonstration de services intégrés pour personnes âgées (SIPA). En 2001, SOLIDAGE a reçu une subvention de 3,5 millions de dollars sur 5 ans des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour une équipe de recherche canadienne et internationale, dont le thème est comprendre et répondre aux besoins des personnes âgées vulnérables dans le système de santé canadien. Dr Bergman dirige également un groupe canadien et international dans l'initiative canadienne sur la fragilité et le vieillissement.

En 2000-2001, Dr Bergman a été membre de la Commission d'étude sur les services de santé et les services sociaux (Commission Clair) qui a soumis son rapport en janvier 2001. Il est consultant auprès d'établissements, de régies régionales et de ministères de la santé au Canada et ailleurs ainsi qu'auprès de l'industrie privée.

Dans le domaine de la démence et de la maladie d'Alzheimer, Dr Bergman est codirecteur de la clinique de mémoire de l'Hôpital général juif/Université McGill. Il est ancien président du consortium des Centres canadiens pour la recherche clinique cognitive (C5R). Il est particulièrement intéressé par la question du diagnostic précoce de la démence et est investigateur dans des essais cliniques de médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Résumé de la présentation

Les idées reçues sur le vieillissement et l'impact sur la société comprennent à la fois le point de vue angélique : « tout ira bien » et le point de vue catastrophique : « c'est la fin de nos systèmes de santé et fiscal ». Or, la réalité est beaucoup plus complexe et un regard lucide doit reposer sur l'examen de l'évidence et de la littérature scientifique. Il faut tenir compte de la réalité de l'augmentation du nombre et de la proportion de personnes de plus de 85 ans, la tranche d'âge où la majorité de personnes vivent de façon indépendante, mais aussi où se retrouvent une plus grande prévalence de la fragilité, de l'incapacité et des maladies chroniques. Une revue systématique récente de la littérature a mis en évidence une tendance réelle à la baisse des incapacités chez les personnes âgées, bien que l'augmentation rapide de l'obésité pourrait avoir l'effet contraire dans les années à venir. Les interventions visant la promotion de la santé et la prévention (niveaux d'éducation et socio-économique, exercice, alimentation, activités sociales et intellectuelles) ainsi que la prévention secondaire, visant le dépistage et le traitement précoce de certaines maladies, telles que l'hypertension, le diabète, la cardiopathie et l'ostéoporose, pourraient contribuer à retarder et même à diminuer l'apparition des incapacités et à augmenter l'espérance de vie sans incapacités. De la même façon, la progression de l'incapacité chez les personnes âgées fragiles n'est pas inévitable ni inexorable. Il y a de plus en plus d'études qui tiennent compte de l'hétérogénéité et de la complexité des personnes âgées et qui démontrent l'efficacité des interventions médicales de réadaptation environnementales et sociales, ainsi que l'impact positif de l'organisation intégrée des services pour personnes âgées avec incapacités, non seulement sur la configuration de l'utilisation des services et les coûts, mais aussi sur la santé, la qualité de vie, la satisfaction, la charge des soignants, etc. L'organisation de l'ensemble de ces activités de promotion, de prévention et d'intervention dans un système cohérent de santé constitue un défi sociétaire.

Compte rendu de la présentation

par France Desjarlais, biochimiste clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Le développement d'un modèle provisoire de la fragilité, qui est un syndrome complexe de vulnérabilité accrue d'étiologie complexe, fait intervenir des déterminants liés à la trajectoire de vie. Il s'agit d'une approche intégrée tenant compte

des facteurs biologiques, sociaux, cliniques (y compris cognitifs), psychologiques et environnementaux qui interagissent tout au long de la vie d'une personne et qui peuvent soit faire en sorte qu'elle vieillisse sainement, soit retarder ou favoriser l'apparition de la fragilité. Des exemples de facteurs de risque liés à la trajectoire de vie sont : l'insuffisance du poids à la naissance, qui a été associée à la force de préhension 53 ans plus tard et au risque d'être atteint de diabète et de maladies cardiovasculaires ; la diminution de la force de préhension au milieu de la vie qui a été associée au risque de déclin fonctionnel et d'incapacité 25 ans plus tard ; et le faible niveau de scolarité associé au risque plus élevé d'être atteint de la maladie d'Alzheimer. D'autres facteurs de risque de la fragilité sont la consommation abusive d'alcool, le tabagisme, l'absence d'activité physique, la dépression, la mauvaise santé perçue, deux symptômes chroniques ou plus, au moins une maladie chronique et l'isolement social. Selon les études, les risques biologiques, psychologiques et sociaux sont en interrelation.

Dans le développement d'un modèle provisoire de la fragilité, il y a place à la prévention et à la promotion de la santé afin d'agir sur les déterminants liés à la trajectoire de vie. Des facteurs modulateurs d'ordre biologique, psychologique, social et sociétal peuvent également intervenir pour retarder ou prévenir les effets néfastes (incapacité, morbidité, hospitalisation, admission en institution et décès) de la fragilité.

Les caractéristiques des personnes âgées les plus vulnérables sont l'âge avancé, les incapacités fonctionnelles, les problèmes médicaux aigus et chroniques, la dépendance face au réseau social, les fréquentes transitions, l'utilisation importante et souvent inadéquate des services de santé les plus lourds, et le besoin d'une combinaison complexe de services médicaux et sociaux aigus et de longue durée. Ces caractéristiques sont à l'origine de l'intérêt pour des projets de services intégrés. Les résultats de ces projets démontrent le potentiel de changer la configuration d'utilisation des services en n'augmentant pas l'ensemble des coûts, tout en maintenant ou améliorant la qualité des soins et la satisfaction de la population.

Les défis de la recherche et de l'organisation du système de santé sont nombreux : compréhension de l'hétérogénéité des personnes âgées avec leurs caractéristiques et leurs besoins ; promotion de la santé et prévention pour les personnes âgées en santé et fragiles ; prise en charge des maladies chroniques et de la fragilité ; changement de la configuration de l'utilisation des services ; évaluation et protocoles en fonction des objectifs cliniques ; première ligne médicale intégrée avec la première ligne multidisciplinaire appuyée par la médecine spécialisée (en particulier la gériatrie spécialisée) ; engagement et éducation des personnes âgées et de leurs proches ; gouvernance et leadership clinique ; système d'information et de communication ; mode et niveau de financement qui appuient les objectifs cliniques.

SYMPOSIUM II MÉTABOLISME OSSEUX ET PATHOLOGIES ASSOCIÉES

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Edgard Delvin, biochimiste clinique, Hôpital Sainte-Justine

L'os est un tissu conjonctif spécialisé ayant des fonctions mécaniques, protectrices et métaboliques. Ainsi il sert de support et de site d'attache pour les muscles locomoteurs, protège les organes vitaux et la moelle osseuse et assure une réserve d'ions essentiels à la vie. Deux types d'os forment le squelette, les os plats comme les os crâniens et les mandibules, et les os longs comme le tibia et le fémur. Outre leur anatomie différente, ces deux types d'os proviennent de deux voies de développement distinctes. Les premiers sont issus d'une genèse intramembraneuse et les seconds d'une genèse endochondrale.

L'os est formé de cellules spécialisées, qui d'une part sont impliquées dans sa formation, les ostéoblastes, et d'autre part dans sa résorption, les ostéoclastes. Les ostéoblastes issus des cellules souches mésenchymateuses sont responsables de la synthèse et de la sécrétion des constituants de la matrice sur laquelle viendront se déposer les minéraux. Les ostéoclastes, provenant de cellules hématopoïétiques mononuclées de la moelle osseuse, sont responsables de la résorption de l'os. C'est l'équilibre entre la formation et la résorption qui assure la santé de l'os. Les mécanismes impliqués sont complexes et sont contrôlés par de nombreux facteurs, tant mécaniques que cellulaires, qui impliquent de nombreuses voies de signalisation modulées par les facteurs de croissance insulino-mimétiques, la parathormone, les métabolites de la vitamine D, les cytokines et les interleukines.

Les conférenciers de ce deuxième symposium feront une revue de la physiopathologie osseuse en donnant des exemples de dérèglements du métabolisme de ce tissu complexe.

BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM

Frank Rauch, MD, pédiatre

Assistant directeur de recherche clinique,
Hôpital Shriners pour enfants.

Assistant professeur, département de pédiatrie,
Université McGill.

Notes biographiques

Dr Frank Rauch a gradué de l'école de médecine du *Technical University* de Munich en 1991. Il effectua, en 1992, ses travaux scientifiques pour thèse de médecine au laboratoire d'ostéologie à l'Hôpital pour enfants de l'Université de Cologne en Allemagne. Le sujet de sa thèse était *The urinary excretion of galactosyl-hydroxylysine in childhood and adolescence*. De 1993 à 2001, il occupa un poste d'assistant scientifique à l'Hôpital pour enfants de l'Université de Cologne et obtint sa licence en pédiatrie en 2000. Il a de plus effectué de 1997 à 1999 des études postdoctorales à l'Hôpital Shriners pour enfants, sous la supervision des Dr Glorieux et St-Arnaud. Aujourd'hui, il occupe le poste de directeur adjoint de recherche clinique à l'Hôpital Shriners pour enfants, ainsi qu'un poste d'assistant professeur au département de pédiatrie de l'Université McGill depuis 2001.

Résumé de la présentation

In the mature skeleton, bone metabolism is largely limited to remodeling. In this process bone resorption and bone formation occur successively in a tightly linked fashion. First, osteoclasts remove a small amount of bone from a trabecula or the bone cortex. After a short interval, osteoblasts are recruited to the same area and start synthesizing new bone. When bone resorption and bone formation are in equilibrium, the remodeling balance is zero, and the amount of bone is not changed by the remodeling process. However, in many situations the remodeling balance is negative. In that case osteoclasts remove more bone than is replaced by osteoblasts and bone substance is lost. The sum of all of these microscopic

events going on at any given time constitute the current bone metabolic activity, which can be assessed using biochemical markers of bone metabolism. These are compounds that are released during bone formation or resorption activity and can be quantified in urine or serum. The most widely used bone formation parameters are bone-specific alkaline phosphatase, osteocalcin and procollagen type I C- or N-terminal propeptide. All of these markers are synthesized by osteoblasts at various stages in their activity cycle. Most bone resorption markers are breakdown products of collagen type I, which is the main protein of the organic bone matrix. The traditional resorption marker hydroxyproline has largely been supplanted by markers that are derived from the collagen cross-linking compounds. Regarding their use in diagnosis and follow-up, biochemical markers of bone metabolism are very useful in clinical studies. However, in individual patients the wide biological variability of many markers often limits their diagnostic utility.

Compte rendu de la présentation

par Robert Robitaille, biochimiste clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Une bonne compréhension de la physiologie du métabolisme osseux est essentielle pour expliquer l'origine et l'utilisation clinique des indicateurs de ce métabolisme. Notre squelette est composé de deux types d'os : l'os trabéculaire et l'os cortical. L'os trabéculaire, qui représente 20 % de la masse et 80 % de la surface du squelette, est constitué d'un réseau poreux, est moins dense et plus élastique que l'os cortical et forme l'échafaudage intérieur. L'os cortical représente 80 % de la masse du squelette, est compacte, dense et forme la partie extérieure de chaque os du corps. Le renouvellement ou remodelage de la matrice osseuse, qui se fait tout au long de notre vie, sert à maintenir le tissu osseux « jeune » et résistant. Le vieil os est dégradé (résorption) par les ostéoclastes et le nouvel os est formé (formation) par les ostéoblastes. Le remodelage de l'os trabéculaire est un processus dynamique dont un cycle de remodelage dure en moyenne un an. Le remodelage de l'os est un processus séquentiel qui implique successivement 4 phases : 1) phase d'activation des préostéoclastes en ostéoclastes, sous l'influence de cytokines et de facteurs de croissance 2) phase de résorption où les ostéoclastes digèrent la matrice minérale du vieil os 3) phase d'inversion qui constitue la fin de la résorption et 4) phase de formation où les ostéoblastes sont responsables de la formation du nouvel os par la synthèse du collagène (ostéoïde) et la précipitation des sels de calcium et du phosphore (minéralisation). La balance entre la résorption (profondeur de la cavité érodée) et la formation (épaisseur de la nouvelle couche de tissu osseux) peut être positive comme dans le cas du développement du squelette qui survient au cours de la croissance ou négative dans le cas de l'ostéoporose qui survient après la ménopause. Le remodelage de l'os cortical est aussi un processus dynamique qui se traduit par la formation de canaux de Havers résultant du fait que la poche d'érosion formée par les ostéoclastes n'est pas complètement refermée par le nouvel os synthétisé par les ostéoblastes.

Les indicateurs du métabolisme osseux sont classés en deux grandes catégories : les indicateurs de formation qui dépendent principalement de l'activité des ostéoblastes et les indicateurs de résorption qui dépendent principalement de l'activité des ostéoclastes. Certains des indicateurs sont dérivés du métabolisme du collagène. La concentration sérique ou urinaire des indicateurs sera le reflet de la différence entre la production totale (influencée principalement par le remodelage trabéculaire et cortical) et l'élimination (influencée principalement par la clairance rénale et hépatique). Parmi les indicateurs de formation, qui sont tous mesurés dans le sérum, on retrouve la phosphatase alcaline (isoenzyme spécifique à l'os), l'ostéocalcine, les N-propeptides du procollagène de type I (PINP) et les C-propeptides du procollagène de type I (PICP). Les trois premiers sont les indicateurs de formation les plus populaires bien que le PINP soit l'indicateur de formation le plus sensible. Traditionnellement, les indicateurs de résorption, comme l'hydroxyproline, la galactosyl-hydroxylysine, la pyridinoline, la désoxypyridinoline, les N-télopeptides du collagène de type I (NTX) et les C-télopeptides du collagène de type I (CTX) étaient mesurés dans l'urine. Des difficultés supplémentaires sont inhérentes aux analyses urinaires (problèmes reliés à la collecte de 24 heures, normalisation par la créatinine qui est influencée par la masse musculaire). Récemment, des essais ont été développés pour mesurer les niveaux de NTX et de CTX dans le sérum afin de minimiser les problèmes associés aux analyses urinaires. La désoxypyridinoline, les NTX et CTX sont les indicateurs de résorption les plus populaires et les plus sensibles. Les indicateurs de métabolismes osseux sont influencés par l'âge, le sexe, le statut hormonal (pré- ou post-ménopause) et la grossesse. L'immobilité et les fractures feront varier les niveaux des indicateurs du métabolismes osseux (surtout les indicateurs de formation). Les indicateurs du métabolisme osseux (surtout les indicateurs de résorption) sont aussi influencés par une variation circadienne, qui peut être grandement atténuée par le jeûne. En général, puisque dans le remodelage osseux, la formation suit la résorption, les changements dans la concentration des indicateurs de résorption seront plus rapides que les changements dans la concentration des indicateurs de formation. Cependant, l'utilité clinique des indicateurs du métabolisme osseux n'est pas encore bien démontrée ce qui fait que l'intérêt est plutôt scientifique et les indications cliniques (par exemple le suivi du traitement de l'ostéoporose avec les bisphosphonates) demeurent pour le moment incertaines.

OSTÉOPOROSE – NOUVEAUX CONCEPTS : L'ÉVALUATION DU RISQUE DE FRACTURE DE FRAGILISATION

Louis-Georges Ste-Marie, MD, CSPQ

Membre du Conseil consultatif scientifique, OSC.
Professeur agrégé de clinique, Université de Montréal.
Directeur du laboratoire des maladies osseuses métaboliques,
Centre de recherche du CHUM, Hôpital Saint-Luc.

Notes biographiques

Dr Louis-Georges Ste-Marie est un endocrinologue gradué de l'Université de Montréal en 1980. Après sa résidence en endocrinologie à l'Hôpital Saint-Luc à Montréal, Dr Ste-Marie a complété un *fellowship* du Conseil de recherche médicale du Canada en endocrinologie du métabolisme calcique au *Massachusetts General Hospital* à Boston. Il a poursuivi sa formation deux années supplémentaires en recherche à l'unité INSERM du Laboratoire d'histodynamique osseuse à Lyon. Dr Ste-Marie est présentement professeur agrégé de clinique à l'Université de Montréal. Il est directeur de la clinique des maladies osseuses métaboliques de l'hôpital Saint-Luc du CHUM et directeur du laboratoire des maladies osseuses métaboliques au Centre de recherche du CHUM, où il a implanté un laboratoire d'histomorphométrie osseuse.

Dr Ste-Marie est membre du Conseil consultatif scientifique de la Société d'ostéoporose du Canada. Il est membre de la *Endocrine Society*, de la *American Society of Bone and Mineral Research*, de la *International Bone and Mineral Research Society* et de nombreuses sociétés spécialisées canadiennes. Il a été un membre conseil de la Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme. Il est président du jury pour les examens de spécialité en endocrinologie du Collège des médecins du Québec. Les intérêts en recherche et les publications du Dr Ste-Marie sont dans le domaine des maladies osseuses métaboliques incluant les modèles animaux d'ostéoporose, de métastases osseuses et de rachitisme. Il a été coinvestigateur dans une majorité d'études cliniques internationales sur les traitements en ostéoporose.

Résumé de la présentation

La définition de l'ostéoporose a été mise à jour en 2001 lors d'une conférence de consensus du NIH pour devenir « une maladie généralisée du squelette caractérisée par une solidité osseuse diminuée prédisposant l'individu à un risque accru de fracture ». La solidité osseuse reflète principalement l'intégration de la densité osseuse et de la qualité osseuse (microarchitecture/niveau de remodelage/accumulation de dommage de fatigue/degré de minéralisation secondaire). On s'éloigne donc du concept uniquement centré sur la densité minérale osseuse (DMO). Afin de bien évaluer le risque de fracture de fragilisation du sujet, il est important de tenir compte en plus de sa DMO, de son âge, de ses antécédents personnels et familiaux de fracture de fragilisation, de son indice de masse corporelle, de sa tendance aux chutes et possiblement du niveau de remodelage osseux actuel. Tous ces facteurs ont été démontrés comme pouvant constituer des facteurs de risque de fracture de fragilisation indépendants de la DMO. Le niveau de remodelage osseux, la microarchitecture, le degré de minéralisation secondaire peuvent être évalués sur une biopsie osseuse transiliaque non décalcifiée. Toutefois, il s'agit d'une technique invasive nécessitant un laboratoire spécialisé, ce qui limite beaucoup son utilisation. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux semblent avoir un avenir prometteur, tant dans l'évaluation du risque de fracture de fragilisation que pour l'évaluation de la réponse à une thérapie.

Compte rendu de la présentation

par Robert Robitaille, biochimiste clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

L'ostéoporose se définit comme une maladie généralisée du squelette caractérisée par une solidité osseuse diminuée prédisposant l'individu à un risque accru de fracture. La solidité osseuse reflète principalement l'intégration de la densité minérale osseuse (DMO) et de la qualité osseuse. La qualité osseuse dépend de la microarchitecture, du remodelage, de l'accumulation de lésions (microfractures de fatigue) et du degré de minéralisation secondaire. Par exemple, chez une femme ostéoporotique, le tissu vertébral sera caractérisé par une perte de la masse osseuse et des travées horizontales qui contribuent à la résistance. Comme aucune méthode n'existe pour mesurer la qualité de l'os, le diagnostic de l'ostéoporose repose sur la mesure de la 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 ethnie. On assigne alors au patient un score T qui est défini comme le nombre d'écart-types (SD) au-dessus ou au-dessous de la DMO moyenne. L'ostéoporose est définie comme un score T < -2,5. La DMO se mesure à l'aide de la méthode d'absorptiométrie biénergétique à rayons X ou DXA (dual-energy x-ray absorptiometry).

Quatre facteurs majeurs de risque ont été définis pour identifier les sujets à haut risque de fracture de fragilisation : une DMO basse (risque relatif de fracture double pour chaque baisse d'un SD), avoir subi une fracture de fragilisation après l'âge de 40 ans (ce facteur augmente le risque de 1,5 à 9,5 fois le risque d'une autre fracture selon l'âge, le nombre et le site des fractures antérieures), l'âge (qui augmente la probabilité moyenne à 10 ans de subir une fracture selon le sexe et la DMO) et les antécédents familiaux de fracture de fragilisation. La Société d'ostéoporose du Canada recommande donc le dépistage à l'aide du DXA pour les personnes âgées de plus de 65 ans ou pour celles de moins de 65 ans qui ont un facteur de risque majeur (écrasement vertébral, fracture de fragilisation après 40 ans, antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques, thérapie aux glucocorticoïdes, syndrome de malabsorption, hyperparathyroïdie primaire, tendance aux chutes, ostéopénie, hypogonadisme, ménopause précoce) ou 2 facteurs de risque mineurs (arthrite rhumatoïde, histoire d'hyperthyroïdie, thérapie aux anticonvulsivants, faible apport en calcium, tabagisme, consommation excessive d'alcool et de caféine, poids corporel < 57 kg, perte de poids de > 10 % après l'âge de 25 ans et héparinothérapie chronique). Les facteurs de risque sont additifs et ne doivent pas être considérés comme indépendants les uns des autres.

Les causes secondaires d'ostéoporose sont nombreuses : maladies digestives et génétiques, corticostéroïdes, hyperparathyroïdie primaire, alcool, médicaments, myélome multiple, cancer, insuffisance rénale, ostéomalacie, immobilisation, hyperthyroïdie, etc. Les examens suivants sont pertinents dans l'investigation de l'ostéoporose afin d'exclure les causes secondaires : formule sanguine complète, électrophorèse des protéines, calcium, albumine, phosphatase alcaline totale, créatinine, viscosité, TSH, calciurie des 24 heures, 25(OH) vitamine D. Le traitement optimal de l'ostéoporose repose sur la combinaison d'un traitement non pharmacologique (calcium 1500 mg/d, vitamine D 800 UI/d, activité physique \geq 30 min 3X/sem) et d'un traitement pharmacologique où les bisphosphonates, la calcitonine, l'hormonothérapie substitutive et les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes pourront être utilisés en première ou deuxième ligne selon les recommandations de la Société d'ostéoporose du Canada.

L'évaluation de la DMO n'apparaît pas comme le meilleur outil pour le suivi du traitement de l'ostéoporose. En effet, la diminution du risque de fracture survient précocement avant l'augmentation maximale de la DMO, et on observe même une diminution du risque de fracture avec peu ou pas de changement de la DMO. Seulement 5-35 % de la diminution du risque de fracture est associée à une augmentation de la DMO sous traitement. Plusieurs études démontrent que les indicateurs biochimiques du remodelage osseux comme les N-télopeptides, les C-télopeptides et la phosphatase alcaline osseuse pourraient vraisemblablement servir à surveiller la réponse au traitement antirésorptif de façon supérieure à la DMO. Les variations significatives dans les niveaux des indicateurs du remodelage osseux s'observent beaucoup plus rapidement que celles de la DMO et permettent probablement de prédire les résultats de la DMO à long terme. Toutefois, l'utilisation généralisée des indicateurs du remodelage osseux dans le suivi du traitement de l'ostéoporose n'est pas encore à la portée de tous.

MORBIDITÉS OSSEUSES SECONDAIRES AUX MALADIES CHRONIQUES CHEZ L'ENFANT

Nathalie Alos, MD, pédiatre-endocrinologue

Professeure adjointe de clinique,
Département de pédiatrie, Hôpital Sainte-Justine

Notes biographiques

Dre Nathalie Alos est pédiatre-endocrinologue avec un intérêt particulier pour les désordres métaboliques osseux et endocriniens secondaires aux maladies chroniques et leurs traitements en pédiatrie. Dre Alos a complété sa formation médicale pédiatrique dans les universités de médecine de Toulouse et de Bordeaux en France. Suite à trois ans de formation complémentaire en oncologie pédiatrique, elle se spécialisa en endocrinologie pédiatrique, s'intéressant tout particulièrement aux complications endocriniennes des traitements des cancers chez les enfants. Grâce à une bourse de recherche de la Société européenne d'endocrinologie pédiatrique (ESPE), elle a acquis une expertise dans le domaine des maladies osseuses de l'enfant aux côtés du Dr Francis Glorieux à l'Hôpital Shriners pour enfants.

Professeure adjointe de clinique au département de pédiatrie de l'hôpital Sainte-Justine depuis 2001, ses intérêts cliniques et de recherche portent sur les morbidités osseuses et endocriniennes secondaires aux maladies chroniques en pédiatrie, dont les complications à court et à long terme des traitements anticancéreux chez l'enfant.

Résumé de la présentation

Parmi les complications osseuses secondaires aux maladies chroniques pédiatriques, retard de croissance, ostéoporose et ostéonécrose ne sont pas rares et contribuent à une morbidité importante à répercussion immédiate et à long terme. Retard de croissance et ostéonécrose peuvent être associées à l'ostéoporose ou être isolées.

L'ostéoporose secondaire est plus fréquemment recherchée en pédiatrie, tout particulièrement lorsque la corticothérapie est nécessaire pour le traitement de la condition chronique. La compréhension des mécanismes responsables de cette fragilité osseuse nécessite de considérer la contribution respective de toute une variété de différents facteurs influençant le développement osseux normal, comme le retard statural ou pubertaire, l'immobilité ou l'activité physique réduite, le degré d'activité de la maladie, la faiblesse musculaire, la malabsorption ou la malnutrition et les médications à toxicité osseuse. Les méthodes actuellement disponibles chez l'adulte sont également utilisées pour l'évaluation et le suivi de la masse osseuse en pédiatrie, cependant le besoin actuel est d'ajuster et de corriger ces mesures afin de mieux caractériser la santé osseuse de la maladie osseuse chez les enfants affectés par une maladie chronique. Le traitement de l'ostéoporose pédiatrique dans un contexte de maladie chronique reste expérimental et devrait être réservé à des études cliniques interventionnistes. La connaissance de l'histoire naturelle des changements dans le développement osseux pour chaque condition chronique est nécessaire avant d'envisager des études de prévention ou d'intervention.

Compte rendu de la présentation

par France Desjarlais, biochimiste clinique, hôpital Maisonneuve-Rosemont

De la naissance à l'adolescence, c'est par la croissance (en taille) et l'acquisition de la masse osseuse que l'individu constitue son capital osseux par des processus dynamiques et cumulatifs. L'os est un organe à part entière aux multiples fonctions : support, mobilité, protection et réservoir de minéraux. Le développement osseux chez l'enfant est complexe et implique une croissance en longueur (plaque de croissance), en largeur (périoste) et un remodelage de sa forme. Le pic de masse osseuse, qui sera atteint au début de la trentaine, représente un indice de prédiction du risque de fracture. Les facteurs influençant l'acquisition optimale de la masse osseuse sont la génétique, l'ethnie et le genre (ces trois facteurs expliquant 60 à 80 % de la variance du pic de masse osseuse), ainsi que les habitudes de vie, le statut hormonal, l'exercice, la masse musculaire, le poids et la nutrition (apports en calcium et vitamine D). Chez l'enfant, le retard statural, le rachitisme, l'ostéonécrose et l'ostéoporose font partie des morbidités osseuses secondaires aux maladies chroniques, qui peuvent être isolées ou associées. Les facteurs altérant la santé osseuse chez l'enfant atteint de maladie chronique sont : malnutrition, inflammation et activité de la maladie, immobilité, perturbation du statut hormonal et médications. La malnutrition peut provenir d'une carence d'apports, de la malabsorption ou de pertes secondaires à l'acidose métabolique chronique ou aux tubulopathies rénales. La réaction inflammatoire, en augmentant la production de nombreuses cytokines, provoque l'activation des ostéoclastes et de la résorption osseuse. Parmi les maladies chroniques associées aux morbidités osseuses, on cite les maladies gastro-intestinales (inflammatoires, auto-immunes), la fibrose kystique, les infections VIH, les maladies inflammatoires rhumatismales (arthrites rhumatoïdes juvéniles, lupus, dermatomyosites), les pathologies endocriniennes (Cushing endogène ou iatrogène, hypogonadismes, déficit en hGH/IGF-1), les néoplasies et transplantations d'organes, et finalement les maladies neuro-musculaires (dystrophies musculaires, encéphalopathies). Certains traitements peuvent prédisposer aux morbidités osseuses : la corticothérapie, qui comme chez l'adulte est un facteur important, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunosuppression, les anticonvulsivants et l'héparine.

En pédiatrie, comme chez l'adulte, la méthode de référence d'évaluation de la masse osseuse est l'ostéodensitométrie ou DEXA (absorptiométrie biphotonique). Chez l'enfant, c'est le score Z qui est considéré, car il permet d'évaluer la normalité de la masse osseuse **de surface** calculée en la comparant à celle d'enfants de même âge et de même sexe. Cette détermination présente cependant plusieurs limites en pédiatrie, car elle ne tient pas compte de la taille, maturation et forme de l'os de la région observée. La pQCT (peripheral quantitative computed tomography) permet une mesure volumétrique directe, mais elle est 10 fois plus irradiante que la DEXA et est réservée à la recherche. Le meilleur examen est la biopsie osseuse, mais celle-ci est invasive, réalisée à un seul site et ne peut bien sûr être répétée fréquemment.

Les tests biochimiques qui ont un intérêt dans l'évaluation de la ou des morbidités osseuses secondaires chez l'enfant sont : calcium ionisé mesuré, phosphore, phosphatase alcaline totale, PTH, 25-OH vitamine D et les rapports calcium/créatinine et phosphore/créatinine urinaires. Les niveaux des marqueurs osseux en pédiatrie, étant le reflet d'une myriade de propriétés (synthèse et excrétion) et de processus dynamiques osseux, notamment la croissance, l'intérêt principal de leur dosage se situe actuellement au niveau de la recherche clinique lors d'études prospectives ou thérapeutiques pour l'analyse des changements avant et après une intervention.

L'évaluation de la santé osseuse en pédiatrie demeure un challenge. Le besoin actuel, pour l'évaluation et le suivi de la masse osseuse en pédiatrie, est d'ajuster et corriger les techniques et mesures disponibles afin de mieux caractériser la santé osseuse chez les enfants affectés par une maladie chronique.

INTERPRETATION OF PTH AND VITAMIN D MEASUREMENTS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Richard Kremer, MD, PhD

Professeur et directeur du *Bone and Mineral Unit*,
Département de médecine, Université McGill.
Médecin senior, Hôpital Royal Victoria, Montréal

Notes biographiques

Dr Richard Kremer est professeur et directeur du *Bone and Mineral Unit* du département de médecine de l'Université McGill, ainsi que médecin senior à l'hôpital Royal Victoria. Il a reçu ses diplômes de MD et PhD de l'Université de Paris, et il a fait sa résidence en médecine interne et en endocrinologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Il est ensuite venu à Montréal pour compléter sa résidence à l'hôpital Général ainsi qu'à l'hôpital Royal Victoria où il a poursuivi sa formation de recherche de 1986 à 1989 avant de rejoindre le *Calcium Research Laboratory* en tant que scientifique clinicien à temps plein.

Les recherches du Dr Kremer se sont concentrées sur le rôle des hormones de régulation du calcium en physiologie normale et cancéreuse. Il a de plus contribué à notre compréhension de la biologie de la 1-25 dihydroxyvitamine D et de la PTHrp de façon originale. Ces contributions ont eu un impact significatif sur notre compréhension de l'homéostasie du calcium dans diverses conditions pathologiques affectant le squelette telles que le cancer et l'ostéoporose.

Dr. Kremer est récipiendaire de plusieurs prix et récompenses comprenant ceux du Conseil de recherche médicale du Canada, du Fonds de la recherche en santé du Québec et de la Conférence internationale sur les hormones de régulation du calcium. Par ses participations à divers comités, Dr. Kremer a apporté des contributions significatives aux Instituts de recherche en santé du Canada, aux *US National Institutes of Health*, au *US National Cancer Institute* ainsi qu'au *American Institute of Biological Sciences*. En sa qualité de scientifique clinicien et d'expert en matière de maladie métabolique de l'os, il est critique pour plusieurs revues scientifiques et agit à titre de consultant auprès de la Fondation canadienne de l'ostéoporose, d'industries et d'institutions académiques.

Résumé de la présentation

As kidney function diminishes, important changes occur in the regulation of PTH and vitamin D production leading to severe skeletal lesions. Skeletal abnormalities in chronic renal diseases also called renal osteodystrophy cover a wide spectrum ranging from high bone turnover (excess PTH) to low bone turnover (normal or reduced PTH) lesions. Excess PTH production results from a combination of factors including decreased 1,25-dihydroxyvitamin D production, reduction in both the vitamin D receptor (VDR) and calcium sensing receptor (CaSR) expression in the parathyroids, hypocalcemia and hyperphosphatemia. In addition in parathyroid hormone excess, parathyroid gland hyperplasia develops. The osseous changes in high turnover osteodystrophy are somewhat similar but more pronounced than the ones observed in primary hyperparathyroidism. Circulating levels of PTH are 5 to 20 fold above normal in high turnover renal osteodystrophy compared to a maximum of 2 - 4 fold higher than normal in primary hyperparathyroidism. However, there is a wide range of PTH levels in secondary hyperparathyroidism in renal failure ranging from mild to severe in relation to the degree of renal insufficiency.

Almost 40 % of patients with renal failure on dialysis have PTH values that fall within the normal or just slightly above normal using current intact PTH assays. These patients usually present with low rate of bone turnover also called adynamic bone disease. In some cases deficient skeletal mineralization occurs leading to osteomalacia. The underlying causes of adynamic bone disease are multiple. Until recently aluminium intoxication was the main cause of adynamic bone disease. However, since water purification system of dialysis and the removal of aluminium-containing phosphate binders therapy became the norm, other factors are now responsible for adynamic bone disease. In particular diabetes, corticosteroid therapy and aging are now frequently associated with adynamic bone disease. It is also believed that the use of large doses

of calcium carbonate and treatment with 1,25(OH)₂D₃ to reduce PTH levels may have contributed to low turnover renal osteodystrophy. Recently, it was reported that intact (double antibody immunoradiometric assays) PTH assays not only detect the bioactive form of PTH 1-84 but also inactive fragments collectively known as “7-84 fragments”. These fragments account for a large proportion of circulating PTH in renal failure and may have contributed to the “oversuppression” of PTH levels with 1,25(OH)₂D₃ therapy and adynamic bone disease.

In this presentation we will review 1) calcium homeostasis in normal physiology and in chronic renal failure 2) old and new assays for PTH measurements 3) vitamin D measurements and their utility in renal failure.

Compte rendu de la présentation

par France Desjarlais, biochimiste clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

La PTH est une hormone protéique constituée de 84 acides aminés et produite par les quatre glandes parathyroïdes. Sa principale fonction est de maintenir la concentration sérique du calcium. Lorsque la concentration extracellulaire du calcium diminue, il y a relâche de l'hormone des granules de sécrétion. Par contre, l'augmentation de la concentration du calcium a pour effet de bloquer la transcription du gène de la PTH. Les 34 premiers acides aminés N-terminaux sont essentiels à l'activité biologique de l'hormone. Les 3-4 premiers acides aminés sont essentiels à l'activation du récepteur. S'ils sont délétés, l'hormone pourra se lier à son récepteur mais aucun effet ne sera produit. Certains fragments C-terminaux de la PTH (surtout le fragment 7-84), qui n'ont pas d'activité biologique, sont cependant mesurés par les méthodes de dosage de 2^e génération, **dites erronément méthodes de dosage de la PTH intacte**. Chez les sujets normaux, la PTH 7-84 représente 10 à 20 % de la PTH totale. En cas d'insuffisance rénale, les fragments N tronqués de la PTH s'accumulent entraînant une augmentation significative de la proportion de PTH 7-84. Il existerait un récepteur spécifique à la PTH 7-84 qui exercerait une rétroaction de freinage (*downregulation*) sur les récepteurs de 1-84.

La vitamine D₃, dite *sunsbine* vitamine, est produite au niveau de la peau, à partir du 7-déshydrocholestérol, sous l'effet des rayons UV du soleil. Elle est hydroxylée une première fois au niveau du foie en 25(OH)D₃ puis activée suite à une deuxième hydroxylation au niveau du rein en 1,25(OH)₂D₃. Alors qu'il y a 120 000 ans en Afrique, la dose quotidienne de vitamine D était de 10 000 UI, elle n'est plus aujourd'hui que de 200 UI dans les pays nordiques. Des suppléments provenant de l'alimentation sont donc requis. La déficience franche en vitamine D est associée au rachitisme et à la myopathie proximale. Son insuffisance entraîne une absorption sous-optimale du calcium, une hyperparathyroïdie secondaire, une diminution de la densité osseuse et une augmentation du risque de fracture. Les valeurs de référence des dosages permettent de détecter la déficience mais l'insuffisance est difficile à caractériser. Il existe une importante variation interlaboratoires dans les résultats des dosages de 25(OH)D₃ et plusieurs problèmes méthodologiques restent à être résolus dont la spécificité et la standardisation. Le dosage de la 25(OH)D₃ demeure toutefois le meilleur test pour l'évaluation des réserves en vitamine D. Le niveau sérique de 1,25(OH)₂D₃ étant étroitement régulé par la PTH, la calcémie et la phosphorémie, son dosage n'est requis que dans de rares cas très spécifiques.

L'homéostasie du calcium est donc complexe et dépendante de la PTH et de la 1,25(OH)₂D₃. L'insuffisance rénale chronique, en perturbant cet équilibre, est associée à l'ostéodystrophie rénale qui peut conduire à l'ostéite fibreuse, l'ostéomalacie ou à l'os adynamique. Dans le cas d'ostéite, la PTH sérique est élevée et le remodelage osseux est augmenté alors qu'en présence d'un os adynamique, la PTH est parfois élevée mais le remodelage osseux est arrêté, les ostéoclastes et ostéoblastes étant silencieux. Chez près de 40 % des patients hémodialysés, l'os est adynamique. Le calcium va alors s'accumuler dans les autres tissus, particulièrement le tissu vasculaire entraînant des maladies cardiovasculaires. Il est donc important chez le patient insuffisant rénal avec PTH élevée de distinguer entre les différentes atteintes osseuses, os adynamique ou os parathyroïdien. Cette distinction peut se faire par mesure histomorphométrique sur biopsie osseuse. Cependant elle pourrait aussi se faire par la mesure de la concentration sérique de la PTH 7-84. Un dosage de **3^e génération** a été développé pour la mesure de la PTH intacte **vraie**, c'est-à-dire un dosage qui reconnaît de façon spécifique les 7 premiers acides aminés N-terminaux de la PTH. La différence entre un résultat de dosage de 2^e génération (PTH dite erronément intacte) et un de 3^e génération représente un estimé de la concentration de PTH 7-84. Un rapport PTH 1-84/7-84 > 1,4 oriente vers une hyperparathyroïdie avec augmentation du taux de renouvellement osseux alors qu'un rapport < 1,4 pointe vers une maladie adynamique osseuse.

SYMPOSIUM III MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Pierre Allard, biochimiste clinique, Hôpital Sainte-Justine

Le cerveau est un organe complexe et mystérieux dont les rouages et le mécanisme de fonctionnement restent encore en grande partie à découvrir. Nous nous émerveillons sans cesse de la puissance de ce chef d'orchestre, capable de composer à partir d'un nouveau-né en apparence démuné, des symphonies de mouvements et de pensées créatrices. Cependant, il arrive également que ce chef devienne dysfonctionnel, rendant alors une partie plus ou moins importante des musiciens qu'il dirige sur la voie d'une composition de plus en plus cacophonique, et dont il est pratiquement impossible d'échapper. C'est la situation malheureuse dans laquelle se trouvent de nombreux patients atteints de maladies neuro-dégénératives. Ces maladies sont en fait composées d'un grand ensemble affectant les neurones. L'atteinte neuronale peut être centrale et toucher directement le cerveau, mais également périphérique et toucher par exemple uniquement les neurones moteurs, laissant ainsi les fonctions cognitives intactes. Ce sujet étant beaucoup trop vaste pour être couvert en entier dans un seul symposium, les trois conférenciers tenteront de faire ressortir quelques éléments importants des maladies neuro-dégénératives dans leur domaine respectif d'expertise.

Bien que nous soyons tous déjà un peu familiers avec les maladies neuro-dégénératives de l'adulte et celles liées au vieillissement, les maladies neuro-dégénératives ayant une présentation clinique précoce nous sont moins connues. C'est dans cette perspective que le Dr Guy Rouleau présentera quelques maladies représentatives, dont la présentation clinique survient le plus souvent dans l'enfance et pour lesquelles il y a le plus souvent une composante génétique importante. Le Dr Serge Gauthier présentera par la suite la maladie d'Alzheimer et les traitements et essais thérapeutiques visant présentement à retarder l'apparition des symptômes et éventuellement à traiter la maladie. Une des difficultés dans l'établissement de traitements efficaces vient du fait que les mécanismes pathologiques menant à une neuro-dégénérescence sont encore mal connus. Les travaux de recherche du Dr Serge Rivest, portant sur les mécanismes inflammatoires du cerveau et leur implication potentielle dans le développement de maladies neurologiques, pourraient éventuellement permettre le développement de traitements encore plus efficaces.

J'espère que ce survol des maladies neuro-dégénératives stimulera vos neurones et votre intérêt dans ce domaine passionnant.

LA GÉNÉTIQUE DES MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

Guy A. Rouleau, MD, PhD, neurologue

Professeur titulaire, département de médecine, Université de Montréal.
Professeur adjoint, département de génétique humaine, Université McGill.
Chaire de recherche en génétique du système nerveux.
Directeur, Centre d'études sur les maladies du cerveau (CSBD).
Directeur, Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA).

Notes biographiques

Dr Rouleau a complété ses études de médecine à l'Université d'Ottawa en 1980, sa médecine interne à l'hôpital Général de Montréal en 1982, puis sa résidence en neurologie à l'Université McGill en 1985. Par la suite, il a obtenu un PhD en génétique à l'Université Harvard en 1989. Il a été professeur au département de médecine de l'Université McGill de 1989 à 2004. Depuis, Dr Rouleau occupe un poste de professeur titulaire au département de médecine de l'Université de Montréal, un poste de professeur adjoint au département de génétique humaine de l'Université McGill, une chaire de recherche du Canada en génétique du système nerveux. Il est également directeur du Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) et du Centre d'étude des maladies du cerveau (CSBD).

Ses activités de recherche portent sur l'investigation des bases génétiques des tumeurs du cerveau humain, des maladies neuro-dégénératives et psychiatriques. Ses contributions les plus importantes sont la création du Centre d'étude des maladies du cerveau (CSBD), l'isolement et la cartographie du gène responsable de la neurofibromatose de type 2 (NF2) et celui la dystrophie musculaire oculopharyngée. Il a aussi participé activement à l'identification et à la cartographie des gènes responsables de la sclérose latérale amyotrophique (ALS1, ALS2).

Résumé de la présentation

La présentation consistera en un survol des aspects génétiques des maladies neuro-dégénératives. Premièrement, comment déterminer le rôle de facteurs génétiques dans les maladies et montrer de quelles façons ils prédisposent à la maladie et ceci à partir des études de jumeaux, des regroupements familiaux et de l'adoption, ainsi que des concepts des maladies dites complexes. Quelques exemples seront ensuite présentés qui illustrent les problématiques majeures dans le domaine du diagnostic moléculaire, notamment en se concentrant sur les ataxies, les épilepsies et la schizophrénie. Leur présentation clinique, les tests diagnostiques (imagerie, tests biochimiques et moléculaires) et les mécanismes moléculaires sous-jacents, si connus, seront discutés. Chaque maladie a été choisie pour illustrer un aspect particulier de la génétique des maladies neuro-dégénératives. L'ataxie montre une importante hétérogénéité génétique non allélique et peut être diagnostiquée, dans certains cas, en utilisant une simple série de tests. L'épilepsie représente un groupe complexe de maladies connexes pour lesquelles un test diagnostique constituera un défi significatif. La schizophrénie illustre l'entité clinique la plus complexe et le plus grand défi. Finalement seront présentées des informations sur la pharmacogénétique et l'impact potentiel de ce domaine.

Compte rendu de la présentation

par Louise Charest-Boulé, biochimiste clinique, Centre hospitalier Angrignon

La variété des maladies neuro-dégénératives : démences, Parkinson, ataxies, maladies du système moteur (sclérose latérale amyotrophique, paralysie spasmodique, amyotrophie spinale), neuropathies et dystrophies musculaires, en démontre la complexité. Du point de vue génétique, ces maladies se classent comme étant simples, complexes ou très complexes. En ce qui concerne les maladies simples ou mendéliennes, il y a une bonne corrélation entre le génotype et le phénotype, une forme familiale claire, des mutations très pénétrantes en nombre limité. Une fois le gène impliqué identifié, il est possible de développer un test diagnostique en tenant compte de l'hétérogénéité des allèles. Les maladies complexes sont cependant les plus communes. Le lien entre le phénotype et le génotype est dans ces cas moins clair et l'atteinte familiale moins évidente. On peut les diviser en maladies simples-complexes et complexes-complexes. Les simples-complexes se présentent comme une combinaison de formes sporadique et familiale au sein desquelles quelques gènes ont été identifiés. Par exemple, la sclérose latérale amyotrophique est à 90 % sporadique et 10 % familiale dont 10-20 % seulement pour lesquels un ou plusieurs gènes ont été identifiés. La maladie d'Alzheimer fait aussi partie des simples-complexes. On connaît très peu la génétique des complexes-complexes, comme la schizophrénie, l'épilepsie et la susceptibilité aux maladies cardiovasculaires à cause du niveau de complexité dans le phénotype et probablement dans le génotype. Ces maladies résultent d'une combinaison de facteurs héréditaires et environnementaux.

Le degré de complexité peut être estimé par le calcul du risque relatif λ , défini comme le rapport entre la fréquence dans la famille et la fréquence dans la population générale. Le degré de complexité est inversement proportionnel à la valeur de λ . Un λ de l'ordre de 2-4, comme pour la susceptibilité aux accidents cérébrovasculaires, indique une grande complexité. Pour la schizophrénie, le λ est de l'ordre de 10 et pour la maladie d'Huntington, dont le gène est connu, il est de 500. Donc plus la cause est génétique, plus la valeur de λ est élevée.

Dr Rouleau illustre les outils dont on dispose pour l'étude des maladies complexes en prenant comme exemple la schizophrénie.

Étude de familles (apparentés de 1^{er} et 2^e degré avec un schizophrène) du risque de la maladie. Ainsi, on trouve 5 % de chance qu'un des parents soit affecté (5 fois plus que dans la population générale où l'incidence est environ de 1 %), 10 % chez ses frères et sœurs (fratrie), 13 % chez ses enfants. Si les deux parents sont affectés, le risque de la maladie chez les enfants est de 50 %. On peut ainsi mettre en évidence une base génétique à la maladie.

Étude d'adoption (plutôt rares) : chez les parents biologiques au premier degré d'un schizophrène adopté, on trouve un risque de 25 % alors que chez les contrôles adoptés non schizophrènes, le risque est de seulement 2,2 % indiquant un effet relativement faible de l'environnement.

Étude de jumeaux : un modèle mathématique, qui tient compte de l'hérédité (H pour jumeaux identiques et H/2 pour des jumeaux non identiques), de l'environnement partagé (eau, air, parents, etc.) et de l'environnement non partagé (accidents, maladies, etc.), permet de déterminer le degré héréditaire d'un trait de caractère ou d'une maladie. Ainsi, pour la schizophrénie, 70 % du risque semble être génétique. Chez les jumeaux monozygotes discordants (un seul affecté), le risque pour les enfants de chacun des jumeaux est le même (environ 17 %), ce qui n'est pas le cas pour les jumeaux dizygotes. Ceci permet de lier la maladie à la génétique de l'individu.

Un autre exemple de maladie complexe est la maladie de Parkinson. Il s'agit davantage d'un syndrome que d'une maladie. Il peut être associé à la démence et à la sclérose latérale amyotrophique. Le Parkinson a un λ de 2,3-2,5, donc une faible composante génétique, et on s'interroge beaucoup sur l'impact des facteurs environnementaux. Il n'y a pas eu d'étude d'adoption dans ce cas. Les études sur les jumeaux indiquent une composante génétique dans les formes juvéniles (début précoce vers 20-40 ans) mais peu dans les formes tardives. Les rares familles présentant une forme familiale sont regroupées dans la série PARK. Chaque PARK compte un nombre limité de familles. L'intérêt de l'étude de ces familles est de permettre de comprendre la génétique plutôt que de développer des tests diagnostiques. Jusqu'à présent, les gènes identifiés sont en relation avec des protéines anormales qui s'accumulent. Par exemple, dans les formes dominantes comme le PARK1, on a décrit plusieurs familles avec des mutations différentes du gène de l'alpha-synucléine. Dans le PARK4, où le gène de l'alpha-synucléine est dupliqué, on a trouvé lors de l'autopsie des inclusions d'alpha-synucléine dans le cerveau des individus affectés. La forme récessive PARK2 est une forme juvénile avec une progression très lente où il y a une perte de fonction du gène *PARKIN*. Depuis la découverte du gène *PARKIN*, on a trouvé une mutation de ce gène dans 50 % des formes juvéniles du Parkinson. Il semble aussi que les hétérozygotes PARK2 tendent à développer le Parkinson, mais plus tardivement.

Les ataxies sont des maladies de neuro-dégénération sélective à progression lente. Dans les formes dominantes, on retrouve les ataxies épisodiques de type 1 ou 2 ou ni 1 ni 2. Beaucoup de ces cas ne sont pas reconnus et les patients sont souvent classés comme ayant des problèmes psychiatriques. Les formes récessives sont assez communes, surtout l'ataxie de Friedreich pour laquelle il existe un test diagnostique, car près de 100 % des individus possèdent au moins un allèle avec expansion de GAA dans un intron d'un gène codant pour une molécule gliale impliquée dans l'homéostasie du fer. Les autres formes récessives sont rares : abétalipoprotéïnémie, maladie rarissime mais traitable caractérisée par un problème de formation et de sécrétion des VLDL, et ataxie avec déficience en vitamine E (AVED) qui est une phénocopie de l'ataxie de Friedreich mais dont le problème réside dans une protéine du transfert de la vitamine E du foie aux VLDL. On traite ces deux maladies avec de fortes doses de vitamine E. Il existe aussi l'ataxie de Beauce et d'autres variantes peu caractérisées. Les formes dominantes d'ataxie progressive sont plus fréquentes. Les présentations sont variables de même que les atteintes. Ce sont des dégénérescences multisystèmes (moteur, tronc cérébral). Dans la classification de Harding, le type I est l'ataxie associée à d'autres problèmes, le type II est l'ataxie avec anomalie rétinienne, le type III est l'ataxie du cervelet pure. Dans l'ataxie de Machado Joseph, le type I le plus répandu mondialement, on trouve un très grand nombre de copies d'un CAG (25 copies) dans le gène *SCA1*, ce qui alourdit l'allèle. On a démontré une relation entre la taille de l'allèle et le début de la maladie. Bien que très variable et imparfaite, cette information peut donner une idée de la sévérité de la maladie. La taille de la séquence répétée semble plus grande si elle provient du père, c'est le phénomène d'anticipation où avec chaque génération la maladie est plus précoce, plus sévère et plus fréquente. À ce jour, on a décrit au moins 24 SCA. La distribution géographique des SCA permet d'indiquer quel allèle SCA une personne peut avoir. En testant les SCA1,2,3 et 6, on peut diagnostiquer 50 % des cas.

À cause de l'hétérogénéité et de la fréquence élevée des mutations, les tests diagnostiques pour les maladies neuro-dégénératives découleront du séquençage de grands panneaux de gènes (100+). L'avenir nous dira si ces tests pourront être faits à coût abordable.

LA MALADIE D'ALZHEIMER

Serge Gauthier, MD, FRCPC, neurologue

Directeur, Centre McGill d'études sur le vieillissement.

Chaire de recherche du programme des Instituts de recherche en santé du Canada et du Rx&D.

Professeur titulaire, départements de neurologie et neurochirurgie, de psychiatrie et de médecine, Université McGill.

Notes biographiques

Dr Serge Gauthier a fait ses études médicales à l'Université de Montréal, sa résidence en neurologie à l'Université McGill et son stage de recherche au laboratoire du professeur Theodore L. Sourkes, au *Allen Memorial Institute* à Montréal. Il a été plein temps géographe à l'hôpital Neurologique de Montréal, puis directeur du Centre McGill d'études sur le vieillissement. Actuellement il est titulaire d'une chaire de recherche du programme des Instituts de recherche en santé du Canada et du Rx&D, professeur titulaire aux départements de neurologie et neurochirurgie, de psychiatrie et de médecine de l'Université McGill.

Ses contributions à la recherche incluent préparation des devis et exécutions d'essais cliniques randomisés en vue d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des agonistes muscariniques, de la mémantine et de molécules pouvant modifier la progression de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire. Dr Gauthier a un intérêt particulier pour une approche par consensus basé sur des données pour la prise en charge de la démence aux divers stades et pour l'éthique de la recherche impliquant des personnes avec démence.

Ses publications incluent *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease* (1996, 2000, 2001), *Alzheimer's Disease in Primary Care* (avec Alistair Burns et William Pettit, 1997, 1999), *Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease* (1998), *Alzheimer Disease and Related Disorders Annual* (avec Jeffrey Cummings, 2000, 2001, 2002), *Management of Dementia* (avec Simon Lovestone, 2001), *Vascular Cognitive Impairment* (avec Timo Erkinjuntti, 2002).

Résumé de la présentation

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des maladies neuro-dégénératives associées au vieillissement humain. Au moins une personne sur quatre en est atteinte après 85 ans. La présentation clinique habituelle est celle d'un déclin graduel de la mémoire récente, puis des fonctions exécutives et du langage, avec impact sur l'autonomie fonctionnelle. Des troubles de comportement émergent souvent par après, puis un ralentissement moteur. La pathologie classique des plaques neuritiques et des faisceaux neurofibrillaires dans le cortex cérébral est souvent associée à de petits infarctus. Une atteinte des cellules et voies cholinergiques a été reconnue et est à la source du traitement de remplacement cholinergique avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Une médication agissant sur les récepteurs NMDA glutamatergiques aide également certains des symptômes. Plusieurs traitements visant à modifier la progression de la MA sont à l'essai, incluant une statine et un composé de mimétisme de GAG. Ces molécules pourraient être utilisées de façon préventive par les personnes à plus haut risque génétique, alors que la population en général pourra bénéficier des facteurs de prévention connus.

Compte rendu de la présentation

par Yves Legault, biochimiste clinique, Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur

La maladie d'Alzheimer (MA) débute souvent par des troubles cognitifs légers (TCL) : plaintes quant à sa mémoire et parfois difficultés à exécuter certaines tâches familiales. Cependant, ces TCL peuvent être associés à des maladies cérébro-vasculaires, la dépression, l'hypothyroïdie, l'apnée du sommeil, la malnutrition, l'abus d'alcool, ou être une première manifestation de la MA.

Les personnes souffrant de TLC doivent être contrôlées pour leurs facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète) et traitées pour les maladies concomitantes (dépression, hypothyroïdie). Actuellement, il n'est pas recommandé d'utiliser les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou la vitamine E pour traiter les patients atteints de TLC. Quant à l'entraînement cognitif, ce traitement est présentement sous étude. La progression des TLC amnésiques vers la MA se ferait plus rapidement chez les individus porteurs du gène APO E4.

Les personnes avec une aggravation des troubles cognitifs auront éventuellement un diagnostic de MA. Lors des visites médicales, la présence d'un membre de la famille ou d'un ami s'avère très importante pour apprécier l'importance des symptômes de la personne présentant des troubles cognitifs. La MA n'est pas uniquement un trouble de la mémoire, les personnes qui en sont atteintes évolueront vers une perte d'autonomie et des troubles de comportement qui exigeront éventuellement un hébergement en institution.

Une des principales caractéristiques de la MA est la présence de dépôts amyloïdes extracellulaires au niveau du cortex cérébral. Ces plaques amyloïdes sont composées de débris cellulaires et contiennent de l'aluminium. Toutefois, l'aluminium ne serait pas un facteur causal ou aggravant. Une autre anomalie est aussi observée au niveau du cortex cérébral, la formation de fuseaux neurofibrillaires intraneuronaux. La seule présence de plaques amyloïdes ne suffirait pas à induire la MA puisque certains patients âgés avec des dépôts importants d'amyloïde n'ont pas de symptômes. L'apparition de la maladie nécessiterait aussi la présence de pathologies de type vasculaire.

Dans la MA, on observe une atteinte du système cholinergique qui se traduit par une réduction du taux d'acétylcholine dans le cerveau. C'est cette atteinte qui est en grande partie responsable des troubles amnésiques. Lors du fonctionnement normal d'une synapse cholinergique, l'acétylcholinestérase dégrade l'acétylcholine au niveau de la jonction synaptique. Des inhibiteurs de cette enzyme ont été développés afin de réduire cette dégradation et renforcer ainsi la transmission des

synapses cholinergiques encore fonctionnels : donepezil (Aricept), rivastigmine (Exelon), galantamine (Reminyl). Le glutamate contribue aussi aux symptômes associés à la MA modérée à sévère. La Memantine, un antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergiques, est alors utilisée pour réduire ces symptômes.

D'autres traitements sont aussi à l'essai pour stabiliser la MA : inhibition de la fibrillogénèse (Alzhemed), utilisation des statines (Lipitor), facilitation de la plasticité neuronale (médicaments de Sanofi), immunothérapie et anti-inflammatoires non stéroïdiens. La prévention primaire pour retarder l'apparition des symptômes chez les populations à risque aurait aussi sa place : bonne alimentation, surveillance de l'hypertension, activités intellectuelles et entraînement cognitif.

COMMENT LE SYSTÈME IMMUNITAIRE PEUT À LA FOIS PROTÉGER LE CERVEAU ET ÊTRE UNE CAUSE DIRECTE DES MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

Serge Rivest, PhD

Professeur titulaire,
Chaire de recherche du Canada en neuro-immunologie
Faculté de médecine, Université Laval de Québec.

Notes biographiques

Dr Serge Rivest a obtenu son doctorat en physiologie endocrinologie de l'Université Laval en 1990 puis a complété des études postdoctorales au *The Salk Institute (Peptide Biology Laboratory)* en 1993. À son retour au Québec, Dr Rivest occupe un poste de professeur adjoint au département d'anatomie physiologie à la faculté de médecine de l'Université Laval et est nommé professeur agrégé en 1998. Depuis 2001, Dr Rivest détient un poste de professeur titulaire et une chaire de recherche du Canada en neuro-immunologie. Ses recherches portent sur la réponse immunitaire innée dans le cerveau, sur les circuits neuronaux impliqués dans l'activité neuroendocrinienne durant la réponse immunitaire systémique, sur les cellules souches et les thérapies géniques dans les maladies du cerveau ainsi que sur l'inflammation et les maladies neuro-dégénératives.

Il a été membre du comité endocrinologie/CRM du Canada de 1995 à 1999, agent scientifique du comité endocrinologie IRSC de 2000 à 2003, membre du Collège des examinateurs des chaires de recherche du Canada de 2001 à aujourd'hui. Il est aussi membre du comité biologie cellulaire et mécanismes pathologiques (IRSC, 2005).

Résumé de la présentation

Nos travaux de recherche visent à éclaircir les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation des gènes du système immunitaire dans le système nerveux central et à établir les bases fondamentales de la réponse immunitaire cérébrale. L'existence d'une telle réponse dans le système nerveux ouvre maintenant les portes à une meilleure compréhension de la réponse inflammatoire très bien organisée dans un organe, qui auparavant, n'était pas soupçonné de posséder son propre système de défense. Nous pensons que cette réponse inflammatoire cérébrale est essentielle à la neuroprotection au cours de l'infection/septicémie et de la régénération à la suite d'un traumatisme crânien ou d'une lésion à la colonne vertébrale, bien qu'un dérèglement de cette réponse pourrait être l'un des mécanismes impliqués dans la neuro-dégénération. En effet, l'inflammation subtile et chronique dans le parenchyme du cerveau pourrait même être la cause de l'ensemble des maladies neuro-dégénératives, comme la sclérose en plaques (SP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Cette présentation fera le point sur cette découverte.

Compte rendu de la présentation

par Yves Legault, biochimiste clinique, Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur

L'immunité innée est notre première ligne de défense contre les pathogènes. La présence d'une infection est détectée grâce à la reconnaissance d'éléments spécifiques produits par les pathogènes. Ces éléments appelés PAMP, pour *pathogen-associated molecular patterns*, sont reconnus par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) afin d'amorcer la réponse immunitaire innée. Parmi ces PAMP, on retrouve les lipopolysaccharides (LPS) qui sont des complexes macromoléculaires

toxiques présents de manière constitutive dans la membrane externe de toutes les bactéries à Gram négatif. Les peptidoglycanes et l'acide lipotéichoïque des bactéries à Gram positif constituent d'autres PAMP ayant l'habilité de mener à l'activation de la voie de signalisation du NF- κ B (*nuclear factor κ B*) et à la production de cytokines. La sécrétion de cytokines engendre par la suite une cascade d'événements de signalisation au niveau des cellules immunocompétentes. Des TLR (*Toll-like receptors*) distincts à la surface des CPA reconnaissent différents PAMP. Ainsi le TLR2 reconnaît de façon très spécifique les PAMP des bactéries à Gram positif alors que le TLR4 reconnaît ceux des bactéries à Gram négatif. D'autres TLR amorcent aussi une réponse immune innée en présence d'ARN double brin produit par certains virus.

Le cerveau, avec les jonctions serrées de sa barrière hémato-encéphalique, a longtemps été considéré comme étant isolé du système immunitaire systémique. En fait, le cerveau possède son propre système immunitaire. Chez la souris, il a été démontré que la réaction immunitaire innée du cerveau s'amorce à partir des organes circumventriculaires (CVO) où les vaisseaux sanguins n'ont pas de jonctions serrées semblables à celles de la barrière hémato-encéphalique. Les PAMP peuvent donc diffuser librement à travers les CVO. Plusieurs récepteurs (TLR4, CD14, etc.) des PAMP sont exprimés de façon constitutive dans les CVO. L'injection systémique d'un LPS entraîne aussi une forte augmentation de l'expression de gènes codant pour les récepteurs des PAMP et la transcription de TNF- α . La cytokine TNF- α active à son tour la voie de signalisation NF- κ B et la transcription de gènes dans les cellules microgliales adjacentes. Cette réponse s'étend progressivement à l'ensemble du cerveau. En produisant des chimiokines, les cellules microgliales seraient aussi capables d'attirer les cellules immunitaires de la moelle osseuse.

La réponse immune innée, qui se manifeste rapidement après une infection systémique ou cérébrale, ne serait probablement pas dommageable pour les neurones. Les molécules immunitaires pourraient même stimuler la libération de facteurs neutrophiques et promouvoir ainsi la réparation et la remyélinisation des neurones. Cependant la production chronique de protéines de l'immunité innée et la présence de cellules de l'immunité adaptative dans le cerveau seraient des éléments favorisant la neuro-dégénérescence. Ainsi, la réponse innée inflammatoire cérébrale peut d'une part protéger les neurones et, d'autre part, être une cause directe de certaines maladies neuro-dégénératives.

RÉSUMÉ DES PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE

1. Calculs de clairance de créatinine comparés. Guy Planet, service de biochimie, C.H. Anna-Laberge, Château-guay (Qc) J6K 4W8.

Introduction : En attendant de meilleures analyses, la clairance de la créatinine mesurée (CCm) est actuellement la référence en routine pour évaluer la fonction rénale et ajuster la posologie des drogues toxiques. La collecte des urines de 24h est fastidieuse et souvent inexacte. La CCm est donc aussi évaluée par des estimés basés sur la créatinine sérique (Cs), l'âge, le poids et la taille. La validation locale de ces estimés est requise.

But : Corréler les clairances de créatinine (CC) estimées par les formules *Modification of Diet for Renal Diseases* (MDRD), Cockcroft-Gault (CG) et CG modifiée pour le poids (CGP) avec la CCm et la Cs.

Protocole expérimental : Collecte rétrospective sporadique des paramètres de patients (externes, hospitalisés, pas de grossesse) ayant eu une CCm en 2004-2005. Sérums et urines de 24h d'une population caucasienne en majorité à jeun, du sud de Montréal. Cs analysée sur Modular P (Roche Diagnostiques) compensée avec blanc. Résultats stratifiés pour le sexe, l'âge < > 65 ans, les limites supérieures des valeurs de référence (LSR) de Cs et de l'indice de masse corporelle (BMI). Épuration successive des données par 2,5 ET puis jusqu'à 10 % de n, par $2,24 \cdot ET \cdot (n/60)^{1/4}$.

Résultats : Intervalles de référence adultes : Cs : F : 30-80, H : 50-106 $\mu\text{mol/L}$. CCm : HF : 1,20-2,20 $\mu\text{mol/s/1,73m}^2$. Extrêmes post épuration : BMI : HF \pm 1 ET : < 66 ans : 23,6-34,6, > 65 ans : 22,9-31,5 kg/m^2 ; volume 24h : HF : 0,6-3,4 L; poids : F : 44-103, H : 58-116 kg; créatinine 24h/BMI (Cd/BMI) : F < 66 ans : 0,18-0,47, > 65 ans : 0,14-0,40, H < 66 ans : 0,34-0,70, > 65 ans : 0,23-0,56.

Groupes : 1-2 : < 66 ans et Cs < LSR ; 3-4 : < 66 ans et Cs > LSR ; 5-6 : > 65 ans et Cs < LSR ; 7-8 : > 65 ans et Cs > LSR.

N	Sexe	CCm	CG	MDRD			
Tout/Épuré		moyenne	moyenne	r ²	moyenne	r ²	
1	90/70	F	1,59 \pm 0,38	1,85 \pm 0,71	0,36	1,55 \pm 0,34	0,54
2	113/86	H	1,68 \pm 0,30	1,91 \pm 0,48	0,46	1,46 \pm 0,27	0,36
3	60/46	F	0,91 \pm 0,33	0,93 \pm 0,34	0,66	0,78 \pm 0,28	0,84
4	73/60	H	1,03 \pm 0,33	1,07 \pm 0,33	0,64	0,81 \pm 0,23	0,72
5	28/23	F	1,21 \pm 0,26	1,14 \pm 0,28	0,26	1,35 \pm 0,30	0,21
6	47/38	H	1,28 \pm 0,25	1,40 \pm 0,40	0,43	1,34 \pm 0,25	0,51
7	107/89	F	0,68 \pm 0,27	0,66 \pm 0,26	0,55	0,67 \pm 0,23	0,63
8	108/92	H	0,77 \pm 0,28	0,74 \pm 0,26	0,59	0,74 \pm 0,22	0,72

r² : versus CCm

Conclusion : MDRD corrèle le mieux avec CCm la plupart du temps. Si les indices de masse corporelle (BMI) sont bas ou hauts, CGP n'apporte rien et CG est à proscrire.

2. Évaluation sur deux sites du nouvel essai MEIA® pour le sirolimus avec l'analyseur IMx® d'Abbott : comparaison au HPLC-UV. Claire Dupuis¹, Marc Letellier² et Bernard Vinet³, départements de biochimie,

¹Hôpital Sainte-Justine, ²Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, ³Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Introduction : Le sirolimus est un puissant immunosuppresseur utilisé lors de transplantation d'organes et dont les concentrations sanguines doivent être suivies pour ajuster la posologie. Les méthodes utilisées à ce jour font appel à la chromatographie liquide haute pression. La compagnie Abbott Diagnostics a récemment réintroduit sa trousse immunoessai dite MEIA® pour le dosage du sirolimus.

Objectif : Évaluer la performance de cet essai et comparer les résultats obtenus à ceux d'une méthode HPLC avec détection UV.

Méthode : L'essai MEIA® a été réalisé sur deux sites selon le protocole du manufacturier après un pré-traitement de l'échantillon pour précipiter les protéines du sang et une centrifugation. Les spécimens avaient au préalable été analysés par une méthode HPLC isocratique avec détection UV suite à l'extraction automatisée sur support solide.

Résultats : Corrélation : Sirolimus HPLC-UV (x) versus IMx® (y), n = 88 :

Moyenne des x = 7,1 ng/mL ; moyenne des y = 8,1 ng/mL ; pente = 1,176 ;

Intercept = - 0,656 ; r² = 0,7030 ; r = 0,8385.

Imprécision du dosage du sirolimus sur IMx® :

	Contrôles	n	Moyenne (ng/mL)		CV (%)	
			Labo 1	Labo 2	Labo 1	Labo 2
Intra-essai	L (5)	5	5,4		12,1	
	M (11)	5	12,8		2,1	
Interessais	L (5)	14/9	5,4	5,5	8,4	6,5
	M (11)	15/9	12,1	10,3	11,8	5,2
	H (22)	11/9	25,1	22,5	14,0	8,9

Conclusion : Bien que présentant des résultats faussement élevés, l'immunoessai MEIA® présente l'avantage d'être facile à réaliser sur l'appareil IMx® et démontre des caractéristiques analytiques adéquates permettant son utilisation en clinique. Ses coûts d'utilisation sont cependant élevés.

3. Mesure du facteur de croissance insulino-mimétique et de sa protéine porteuse : utilité clinique. Edgard Delvin¹, Denis Thibeault² et Cheri Deal³, ¹département clinique de biochimie, CHU Sainte-Justine, ²service de biochimie, hôpital Général juif et ³service d'endocrinologie pédiatrique, CHU Sainte-Justine.

Objectifs : La sécrétion pulsatile de l'hormone de croissance (hGH) par l'hypophyse rend son dosage sur un échantillon sanguin unique peu informatif dans le contexte d'un diagnostic ou du suivi des patients ayant un déficit en hGH. Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques déconseillent le surtraitement des enfants déficitaires en hGH, étant donné les risques potentiels de cancer à long terme. La possibilité de mesurer le facteur de

croissance insulino-mimétique-1 (IGF-1) et sa protéine porteuse (IGFBP-3) offre une alternative potentielle aux épreuves laborieuses de stimulation de l'hGH, car ces protéides GH-dépendants ont une demi-vie prolongée et leur ratio reflète le niveau d'IGF-I biodisponible. De plus, leur mesure permet un meilleur dosage du traitement par remplacement.

Patients et méthodes : Nous avons évalué l'utilité clinique du dosage de l'IGF-1 et de l'IGFBP-3 chez 65 patients âgés de 1 à 17 ans ayant, soit une déficience en hGH congénitale ou acquise (GHD, n = 27), ou un retard staturopondéral idiopathique (SPI, n = 38). Vingt et un d'entre eux (19 GHD et 2 SPI) étaient sous traitement avec de l'hormone de croissance recombinante. Les mesures de IGF-1 et IGF-BP3 ont été effectuées par immunométrie enzymatique sur l'Immulite 2000 (DPC, Los Angeles, CA). Les concentrations de IGF-1 (nmol/L) et le rapport molaire IGF-1/IGF-BP3 ont été analysés en terme de multiple de l'écart-type (SDS) pour chaque tranche d'âge.

Résultats : Les concentrations et les rapports IGF-1 ne diffèrent pas statistiquement entre les patients GHD et SPI non traités (IGF-1 : $-1,765 \pm 0,3727$ et $-1,033 \pm 0,1821$, $p > 0,10$; IGF-1/IGF-BP3 : $-2,016 \pm 0,3060$ et $-2,016 \pm 0,3060$, $p > 0,33$). Par contre, les patients GHD traités ont des concentrations d'IGF-1 et des rapports IGF-1/IGF-BP3 plus élevés que les patients non traités ($p < 0,03$). Il demeure que 6 patients GHD traités ont des valeurs d'IGF-1 < 2 SDS. Ces résultats préliminaires indiquent que les mesures de IGF-1 et IGF-BP3 pourraient être utiles au plan clinique étant donné qu'elles permettraient d'évaluer l'efficacité du traitement de remplacement et la sensibilité des patients.

Prix de la participation.

4. Mesure du dérivé glucuronide de l'acide mycophénolique par HPLC suite à une hydrolyse enzymatique par la β -glucuronidase. Lyne Labrecque¹, Caroline Daneault¹, Azemi Barama² et Bernard Vinet¹, départements de biochimie¹ et de chirurgie², Centre hospitalier de l'Université de Montréal, hôpital Notre-Dame, 1560 Sherbrooke Est, Montréal, Québec, H2L 4M1.

Introduction : L'acide mycophénolique (MPA) est l'ingrédient actif du mycophénolate mofétyl (MMF), un immunosuppresseur utilisé pour la prévention des rejets d'allogreffe. Le MPA est principalement métabolisé en son dérivé 7-O-glucuronique (MPAG). Le MPAG représentant plus de 90 % de la forme circulante du MPA, ce métabolite pourrait être un candidat potentiel pour le suivi thérapeutique des patients traités au MMF.

Méthode : Nous avons développé une méthode impliquant l'hydrolyse enzymatique du MPAG en MPA avec la β -glucuronidase, suivie de la mesure du MPA libéré par HPLC. Une incubation minimale de 16 heures à 37°C s'est avérée nécessaire pour une hydrolyse maximale du MPAG. L'extraction optimale du MPA libéré nécessite également une concentration finale d'acétonitrile de 73 %. L'échantillon est ensuite séparé par HPLC avec un temps d'analyse chromatographique total de 7 minutes. Nous avons utilisé cette méthode pour la mesure du MPAG et du MPA dans le sérum de 13 patients transplantés rénaux

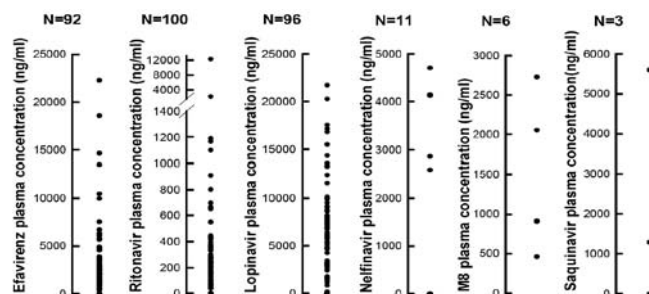
traités au MMF à des intervalles de 3, 7 et 14 jours suivant la greffe, pour un total de 27 spécimens.

Résultats : Dans un intervalle de 50 à 200 $\mu\text{g/mL}$, un rendement d'hydrolyse du MPAG en MPA de plus de 90 % est obtenu avec une imprécision de jour en jour de 5 %. L'analyse du sérum de patients traités avec le MMF a permis l'observation d'une excellente corrélation entre les taux sériques pré-dose de MPA et l'aire sous la courbe pharmacocinétique du MPA (aire_{MPA}) ($r = 0,89$). Une bonne corrélation est également observée entre le ratio MPAG/MPA pré-dose et l'aire_{MPA} ($r = 0,74$).

Conclusion : La méthode développée permet une mesure simple, rapide et précise du MPA et du MPAG. Comparativement aux autres méthodes de mesure du MPA, la quantification par HPLC du MPA pré-dose est une excellente alternative à la mesure de l'aire_{MPA}. La mesure du ratio MPAG/MPA pré-dose pourrait également permettre une meilleure évaluation de l'exposition totale du patient au MPA.

5. Suivi thérapeutique des antirétroviraux par spectrométrie de masse : expérience d'un milieu hospitalier pédiatrique québécois. Y. Théorêt, C. Drouin, N. Lapointe, C. Litalien, N. Pichette, G. Aubé et E. Delvin, Centre de recherche et départements de biochimie et de pédiatrie, hôpital Sainte-Justine, et départements de pharmacologie, biochimie et microbiologie, Université de Montréal.

L'introduction d'une thérapie combinant plusieurs classes de médicaments antirétroviraux (ARVs) a permis d'établir le bénéfice du suivi thérapeutique pour les inhibiteurs des protéases et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse car il permet de minimiser le développement de souches résistantes ou la survenue d'une toxicité médicamenteuse. Ce suivi thérapeutique est d'autant plus important chez les enfants, compte tenu d'une importante variabilité observée au niveau de l'observance du traitement et de la pharmacocinétique. Nous avons mesuré par HPLC/MS les concentrations de 9 antirétroviraux couramment utilisés chez quelques dizaines d'enfants (avec prélèvements multiples). La figure ci-dessous met en évidence une variabilité interindividuelle importante des concentrations plasmatiques des divers ARVs. Nos résultats soulignent l'importance du suivi thérapeutique des ARVs afin d'optimiser la réponse virologique et minimiser leurs effets indésirables.



Prix de la meilleure affiche.

6. Évaluation d'une nouvelle méthode de dosage ELISA de la 25-hydroxyvitamine D. Eric Cellier, George Hilal et Caroline Albert, département de biochimie, CHUM-hôpital Saint-Luc, Montréal.

Le dosage sérique de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)VD) est utilisé pour évaluer le statut nutritionnel et suivre la supplémentation en vitamine D. Des résultats récents de variabilité interlaboratoires démontrent une discordance entre les différentes méthodes de dosage de la 25(OH)VD. De plus, le volume de demandes d'analyse est de plus en plus important et risque, dans un avenir rapproché, de rendre nécessaire l'utilisation de dosages automatisés, ce qui reste impossible avec les dosages radioimmunologiques (RIA). Or, la compagnie IDS a récemment mis au point une méthode de dosage de la 25(OH)VD par essai immunoenzymatique ELISA qui peut facilement être automatisée mais qui reste cependant à être caractérisée avant d'envisager son utilisation clinique. Nous avons donc établi une corrélation entre les taux de 25(OH)VD mesurés sur des sérums de patients par ELISA et deux méthodes RIA (IDS et DiaSorin). Puis, nous avons comparé pour ces trois méthodes de dosages : a) les taux de 25(OH)VD mesurés sur des contrôles externes de qualité Bio-Rad et DEQAS b) les taux de récupération des isoformes 25(OH)VD₂ et VD₃ c) la linéarité sur des dilutions croissantes de deux échantillons riches en 25(OH)VD. La précision intra- et interessais de ELISA (4,93 % et 2,18 %, respectivement), de même que sa linéarité, est comparable à celle des deux RIA. Cependant, ELISA surestime les résultats obtenus chez les patients avec les RIA d'environ 40 %. Ce résultat pourrait s'expliquer par des différences entre les calibrateurs utilisés dans les trois dosages et surtout par la meilleure récupération des isoformes D₂ et D₃ de la 25(OH)VD par ELISA, comparativement aux RIA IDS (D₂ et D₃) et DiaSorin (D₃).

En conclusion, le test ELISA de la compagnie IDS possède une précision et une linéarité comparable à celles des deux méthodes RIA. De plus, elle reconnaît mieux les 25(OH)VD₂ et D₃. Enfin, la possibilité d'automatisation de ce test lui confère un potentiel intéressant pour faire face aux volumes toujours croissants des analyses sériques de 25(OH)VD. Cependant, une redéfinition des valeurs cibles pour cette substance à analyser reste essentielle avant d'envisager l'utilisation en clinique de ce nouvel essai ELISA.

Prix de la deuxième meilleure affiche.

7. Réponse inappropriée ou effet crochet lors du dosage de calcitonine chez un patient atteint d'un carcinome médullaire de la thyroïde. Rébecca Leboeuf¹, Marie-France Langlois¹, Marc Martin², Charaf Ahnadi³ et Guy Fink⁴, ¹département de médecine, service d'endocrinologie et du métabolisme, CHUS, Université de Sherbrooke, ²service de biochimie clinique, CHUM, ³CREC et ⁴département de biochimie, service de biochimie clinique, CHUS, Université de Sherbrooke.

La calcitonine est sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde. Elle est un marqueur tumoral bien reconnu pour le suivi des patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde. Chez ces patients, le seul traite-

ment efficace est la chirurgie et le niveau postopératoire de la calcitonine indique la réussite de l'opération et l'apparition d'une récurrence nécessitant une ré-intervention. Le dosage de la calcitonine peut se faire par plusieurs méthodes analytiques différentes. Celle utilisée au CHUS était une méthode immunométrique (IRMA) qui s'est révélée sensible à l'effet crochet, et à ce jour, aucune publication ne rapportait ce phénomène pour la calcitonine.

Il s'agit d'une histoire de cas concernant un homme de 41 ans avec un diagnostic connu de cancer médullaire de la thyroïde. Malgré une extension de la maladie au niveau du cou et la présence de métastases hépatiques, son niveau de calcitonine demeurait peu élevé par rapport à la clinique (244 ng/L). La trousse utilisée était celle de DSL-7700 IRMA (Diagnostic Systems Laboratories Inc.). Des dosages sériés effectués sur un spécimen précédent du patient ont donné les résultats suivants : 47,7 ng/L non dilué, 205, 342, 546, 703, 619 et 662 ng/L pour les dilutions 1/5, 1/10, 1/20, 1/50, 1/100 et 1/200. Cette non-linéarité des dilutions supporte l'hypothèse d'un phénomène d'effet crochet malgré l'obtention de résultats à la limite de la linéarité (500 ng/L), ce qui est inhabituel.

Nous avons démontré l'absence d'anticorps hétérophiles après un traitement avec la solution HBR de la compagnie Scantibodies. De même, nous avons mesuré le facteur rhumatoïde qui peut interférer avec l'agrégation des immunoglobulines et celui-ci était négatif. Afin de vérifier s'il s'agit d'une situation unique à notre patient ou s'il s'agit d'un problème relié à la trousse, nous avons comparé le dosage de calcitonine pour plusieurs patients atteints de carcinome de la médullaire avec la trousse IRMA-hCT (CIS bio international, Gif-sur-Yvette, France). Cette dernière méthode mesure la calcitonine à des niveaux beaucoup plus élevés que la trousse DSL-7700 et ceux-ci semblent plus appropriés par rapport à l'état clinique et physiopathologique des patients.

Il s'agit du premier cas rapporté d'effet crochet pour le dosage de la calcitonine en méthode IRMA chez un patient atteint d'un carcinome médullaire de la thyroïde. En tant que biochimistes, nous devons être particulièrement vigilants à ces phénomènes puisqu'une valeur basse de calcitonine peut faussement reconforter le patient et le clinicien tout en changeant dramatiquement le pronostic du patient.