



DÉCOUVRIR DE  
NOUVEAUX SOMMETS



**28<sup>E</sup>**  
**CONGRÈS**  
**ANNUEL**  
société  
québécoise  
de biologie  
clinique

Design graphique :  
Isabelle Brault  
514.512.6383

**28<sup>e</sup> Congrès annuel de la Société québécoise de biologie clinique (SQBC)**

**DÉCOUVRIR DE NOUVEAUX SOMMETS**

**LE GRAND LODGE MONT-TREMBLANT DU 10 AU 13 OCTOBRE 2007**

**Comité organisateur**

**Président**

Robert Robitaille  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**Secrétariat et inscription**

Maurice Dupras  
Drummondville

**Exposition commerciale et commandites**

Michel Lebrun  
Roger Sanfaçon  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

**Coordination des services et relations avec l'hôtel**

Luce Boulanger  
Hôpital Saint-Luc du CHUM

**Activités informatiques**

Gino Brochu  
Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

**Activités sociales**

Joël Lavoie  
Institut de cardiologie de Montréal

**Trésorier**

Réjean Fraser  
CSSS de Rouyn-Noranda

**Présentations par affiche**

Claire Dupuis  
CHU Sainte-Justine

**Symposium I**

LE CANCER DU SEIN  
Raymond Lepage  
Hôpital Saint-Luc du CHUM

**Symposium II**

ADMINISTRATION EN DEUX VOLETS  
Guy Fink  
Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS)

**Symposium III**

LES VALEURS DE RÉFÉRENCE  
Wolfgang Schneider  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

## MOT DU PRÉSIDENT DU CONGRÈS

La biologie clinique est un domaine en constante évolution où les sentiers sinueux des découvertes scientifiques, médicales et technologiques s'entremêlent aux chemins bien définis que sont les normes de pratique et les lois. Ces avancées se traduisent par un renouvellement de nos procédés et des pratiques médicales qui nous permettent de relever de nouveaux défis, d'atteindre de nouveaux horizons, bref de découvrir de nouveaux sommets.

C'est sous l'inspiration du thème « Découvrir de nouveaux sommets » que le comité organisateur vous propose un programme scientifique, très diversifié mais combien stimulant, sur les plans clinique, administratif et technique.

Le premier symposium permettra de mettre à jour nos connaissances sur le cancer du sein. Quel est le rôle des influences génétiques dans le développement du cancer du sein? Qu'en est-il des facteurs environnementaux? Comment les cliniciens intègrent-ils ces nouvelles découvertes au niveau du diagnostic et du traitement?

Le deuxième symposium, à saveur administrative, se déroulera en deux volets. Dans le premier, nous aborderons le sujet de la responsabilité professionnelle et des aspects légaux de la signature des rapports. Dans le contexte où les avancées technologiques et informatiques permettent la production de résultats autovalidés, qu'en est-il de notre responsabilité individuelle? Le deuxième volet nous permettra de tracer le bilan des premières visites d'agrément des laboratoires selon le projet conjoint du CCASS et de la CSA. Pour nous aider, un visité et un visiteur nous feront part de leurs expériences.

Le troisième symposium traitera des valeurs de référence qui font partie intégrante des rapports produits dans nos laboratoires. Le rôle et la pertinence des valeurs de référence seront revus en profondeur. Avec l'accès facilité aux bases de données informatiques, la façon de déterminer les valeurs de référence a-t-elle changé? Des techniques pour établir les valeurs de référence seront exposées.

Comme le veut la tradition, une séance de présentations par affiche permettra le partage des résultats de nos travaux scientifiques dans le vaste domaine de la biologie clinique. Grâce à la participation de nos partenaires de l'industrie diagnostique, une exposition commerciale vous permettra d'être à la fine pointe de la technologie au niveau de l'instrumentation et des analyses diagnostiques. Le tout sera agrémenté d'activités à caractère social.

Le comité organisateur sera très heureux de vous accueillir au 28<sup>e</sup> congrès annuel de la Société québécoise de biologie clinique qui se déroulera pour la première fois dans la magnifique région du Mont-Tremblant. Nous vous invitons à venir nous rejoindre en grand nombre au Grand Lodge, endroit exceptionnel pour le charme de son palais de bois rond, afin de découvrir de nouveaux sommets.

Robert Robitaille  
Président du comité organisateur  
Congrès SQBC 2007  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont  
5415 boul. de l'Assomption  
Montréal, QC  
H1T 2M4  
rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca

## SOUPER-CONFÉRENCE

### Pierre Lavoie

#### Notes biographiques

Pierre Lavoie est devenu champion du monde de l'Ironman d'Hawaï à trois reprises, en 1996, 2004 et 2005, en plus de détenir le record du monde de cette discipline chez les masters. Ces victoires vont par la suite l'aider à affronter, à deux reprises, la pire des épreuves d'une vie, soit celle de la perte d'un enfant atteint d'une maladie héréditaire. Cette maladie, particulièrement virulente au Saguenay-Lac-St-Jean, est l'acidose lactique. Pierre Lavoie est fondateur et président du *Défi Pierre Lavoie* (650 km de vélo - le tour du Lac St Jean en 24 h) qui a amassé 650 000 \$ en quatre éditions pour la recherche sur l'acidose lactique. Son défi a permis de mieux faire connaître cette maladie et d'y intéresser des chercheurs, ce qui a mené à la découverte du gène responsable de l'acidose lactique en 2003. Chevalier de l'Ordre du Québec depuis juin 2006, Pierre Lavoie s'est aussi illustré en recevant la médaille du service méritoire de la Gouverneure générale du Canada en 2005 pour son implication sociale. Il fut aussi nommé « Personnalité de l'année » au gala de la Presse en 2005 dans la catégorie « Courage, humanisme et accomplissement personnel ».

#### Résumé de la conférence

Soyez prêts pour un conférencier qui dynamise et stimule par son histoire exceptionnelle à relever des défis aussi bien professionnels que personnels! La réputation et le cheminement exceptionnels de cet homme, pourtant très accessible, dépassent la notion même de nos frontières. D'abord honnête travailleur d'usine, fumeur et idéaliste en latence, l'éveil du père et de l'athlète conscientisé fut spectaculaire! Pierre est passé de jeune homme insouciant, qui croyait n'avoir aucune aptitude sportive jusqu'à l'âge de vingt ans, à cet homme déterminé et athlétique qui a participé huit fois au plus prestigieux événement d'endurance de la planète, l'IronMan d'Hawaï, le remportant à trois reprises. Il était bien loin de se douter qu'il devrait relever un défi beaucoup plus grand et plus dramatique dans sa vie personnelle, le décès, non pas de un, mais de deux de ses enfants, d'une maladie héréditaire particulièrement présente au Saguenay et surnommée la tueuse d'enfants, soit l'acidose lactique. Pierre nous démontre par un concept simple, qu'il est toujours possible de surmonter et de vaincre chaque défi mis sur notre route si on lui fait face avec la bonne attitude. Lorsqu'il a dû faire face à cette maladie voleuse d'enfants, Pierre s'est dressé avec les mêmes valeurs et principes qui lui ont permis de devenir le meilleur athlète au monde dans son sport. Le concept qu'il a développé et qu'il partage avec nous à travers son incroyable parcours de vie nous permet de faire face aux changements et défis qui nous entourent, quels qu'ils soient! Pierre désire en partageant son histoire de vie, que les gens prennent conscience qu'avec de la détermination et du courage, ils peuvent surmonter toutes les épreuves mises sur leur route. En se définissant comme un homme très ordinaire, il nous démontre par son parcours extraordinaire, hors du commun, que pour avoir du succès, dans n'importe quel domaine que ce soit, nous devons avoir de la persévérance, de la motivation et du respect pour ceux qui nous entourent.

## SYMPOSIUM I LE CANCER DU SEIN

### Des influences génétiques et environnementales aux derniers développements dans le diagnostic et le traitement

#### MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Raymond Lepage, biochimiste clinique  
Hôpital Saint-Luc du CHUM

Le cancer du sein interpelle probablement chacun d'entre nous à différents titres. Qui n'a pas une collègue de travail, une parente ou une amie, quand ce n'est pas une épouse ou même soi-même, qui n'ait été affectée par cette maladie? Pourquoi certaines développent des cancers agressifs à un âge relativement jeune alors que d'autres auront des cancers plus indolents à un âge plus avancé? Quelle est la part de responsabilité de notre bagage génétique et de l'environnement dans le développement de ce cancer? Est-ce qu'on peut guérir d'un cancer? Pendant combien de temps faut-il assurer le suivi? Le laboratoire et ses dosages d'indicateurs de tumeur sont-ils toujours utiles?

C'est pour nous informer sur ces différents points que j'ai invité les trois conférenciers de ce symposium. Tout d'abord, le docteur William Foulkes de l'Université McGill qui nous présentera les données actuelles de la recherche sur les facteurs génétiques établis et sur ceux en émergence. Le docteur Pierre Ayotte de l'INSPQ viendra, dans un deuxième temps, nous présenter quels sont les facteurs environnementaux qui se retrouvent au banc des accusés et quelles sont les preuves accumulées contre eux. Le docteur Lucas Sideris viendra clore ce symposium en nous présentant les grandes lignes du suivi des patientes atteintes d'un cancer du sein selon les normes médicales actuellement mises en pratique à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal.

#### CANCER DU SEIN HÉRÉDITAIRE

##### Quelles sont les découvertes récentes? Quelles sont les plus importantes?

William Foulkes, M.D., Ph. D.  
Directeur, Programme de la génétique du cancer  
Département d'oncologie, Université McGill

#### Notes biographiques

Dr William Foulkes a complété une formation en médecine en 1987 suivie de l'obtention d'un doctorat en génétique en 1994 à la London University de Londres en Angleterre. Il est professeur associé aux départements de médecine, de génétique humaine et d'oncologie à l'Université McGill, où il est directeur du programme de la génétique du cancer. Ses recherches sont supportées par le Fonds de recherche en santé du Québec. Dr Foulkes est également chercheur principal dans le Réseau canadien sur les maladies génétiques et auteur ou coauteur de plus de 150 publications scientifiques.

#### Résumé de la présentation

Le cancer du sein est le plus commun des cancers chez la femme, représentant 25 % de tous les nouveaux cas. La majorité des cancers du sein sont sporadiques, tandis que de 5 à 10 % trouvent leur origine dans une prédisposition génétique. Des altérations constitutionnelles des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, de transmission autosomique dominante, sont responsables des formes familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire à début précoce et comptent pour 3 à 4 % de tous les cancers du sein. Dans cette présentation, Dr Foulkes résumera les connaissances actuelles sur la génétique moléculaire des cancers du sein héréditaire et fera un survol des notions de prévention, dépistage précoce et traitement.

#### Compte rendu de la présentation

Dominique Guérette, résidente en biochimie clinique, CHUM

Des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont impliquées dans 5 % des cancers du sein et dans 10 à 15 % des cancers de l'ovaire. Au Québec, une personne sur 300 est porteuse d'une mutation dans un de ces gènes. À cet effet, des mutations récurrentes dans la population québécoise française ont été identifiées dans les gènes *BRCA1* et *2* et découlent de l'effet fondateur au Québec. La recherche de ces mutations dans les familles québécoises est donc plus rentable et permet de prédire certaines particularités qui sont associées au cancer *BRCA1* ou *2*. Par exemple, il a été démontré que les médicaments visant la réparation de l'ADN sont très efficaces dans les cancers associés à ces gènes. De plus, les cancers du sein reliés à *BRCA1* ont un taux de survie inférieur lorsqu'il y a apparition de métastases. La probabilité de faux négatifs est également plus élevée lors des mammographies pour le dépistage du cancer du sein chez les porteuses de mutations. Ces quelques exemples justifient, selon Dr Foulkes, qu'une recherche de mutations dans les gènes *BRCA1* et *2* soit effectuée chez les femmes québécoises ayant une histoire familiale de cancers.

## LES ASPECTS ENVIRONNEMENTAUX ET LE CANCER DU SEIN

Pierre Ayotte, Ph. D.  
Unité de recherche en santé publique CHUQ-CHUL  
Direction de la toxicologie humaine-INSPQ ; et Université Laval

### Notes biographiques

Pierre Ayotte est biochimiste de formation et détient un doctorat en pharmacologie de l'Université de Montréal (1987). Il est professeur agrégé au Département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval de Québec et dirige le laboratoire des biomarqueurs à l'Institut national de santé publique du Québec. Ce laboratoire qui est supporté par le Réseau de recherche en santé environnementale du FRSQ est dédié au développement des marqueurs biologiques applicables aux études épidémiologiques investiguant le rôle de l'environnement dans différentes maladies. Ses études portent principalement sur l'implication des xéno-hormones dans la carcinogenèse mammaire, la diminution de la fonction immunitaire et les problèmes de reproduction et de développement. Le Dr Ayotte est auteur ou coauteur de 100 publications scientifiques et de 165 conférences.

### Résumé de la présentation

Une femme sur neuf sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie et les facteurs génétiques connus ne sont responsables que d'une faible proportion de ces cancers. L'exposition à un cancérigène endogène, l'œstradiol, la principale hormone sexuelle chez la femme, est clairement reliée au risque de cancer du sein, d'où sa désignation de cancer hormono-dépendant. Outre ces facteurs bien identifiés, des facteurs environnementaux, incluant l'exposition à des substances cancérigènes présentes dans le milieu de travail des femmes, les produits de consommation, l'air, l'eau et la nourriture, pourraient être impliqués dans un nombre important de cas. Dans le cadre d'une revue de littérature récente, on a recensé 216 produits chimiques ayant provoqué l'apparition de tumeurs mammaires lors de tests de carcinogenèse effectués chez l'animal de laboratoire. On retrouve parmi ces produits des substances capables de perturber l'action des hormones sexuelles endogènes et des substances génotoxiques, lesquelles ont la capacité de produire des mutations du code génétique. Bien que certaines études épidémiologiques de type cas-témoin aient rapporté une association entre le risque de cancer du sein et l'exposition à certains contaminants environnementaux dont les biphényles polychlorés, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et certains solvants, les résultats d'études épidémiologiques prospectives, moins sujettes aux biais, n'ont pas permis de corroborer ces associations. L'identification de cancérigènes environnementaux impliqués dans la maladie serait grandement facilitée par la mise sur pied d'études épidémiologiques prospectives qui comprennent des marqueurs biologiques spécifiques aux cancérigènes à l'étude. Des marqueurs biologiques tels que la quantité d'adduits à l'ADN et le nombre de cassures des brins d'ADN permettent de suivre les traces laissées par un agresseur génotoxique lors de son passage dans l'organisme et facilitent ainsi l'établissement d'un lien causal avec le cancer. À l'aide de marqueurs biologiques de susceptibilité individuelle, il est possible de grouper les sujets selon des caractéristiques communes qui influencent l'effet d'un cancérigène génotoxique (i.e. capacité à détoxifier les substances cancérigènes, à réparer les lésions à l'ADN), ce qui facilite également l'identification d'une relation entre l'agresseur et le risque de cancer. Nous proposons une telle approche d'épidémiologie moléculaire pour étudier le rôle de certains facteurs environnementaux dans l'étiologie du cancer du sein.

### Compte rendu de la présentation

Lyne Massicotte, résidente en biochimie clinique, CHUM

Bien que le taux de mortalité suite à un diagnostic de cancer du sein ait diminué depuis les trente dernières années, l'incidence de ce cancer est en progression. Mises à part les prédispositions génétiques traitées en détails dans la présentation précédente, des études épidémiologiques sur des couples de jumelles et des immigrantes originaires de pays à faible incidence de cancer du sein démontrent que l'environnement a une influence sur ce cancer. Les facteurs de risque reconnus du cancer du sein sont une exposition prolongée aux œstrogènes endogènes (ménopause tardive, ménarche précoce, nullipare, première grossesse tardive), de mauvaises habitudes alimentaires (alcool, viande grillée), l'obésité et finalement les contaminants de l'environnement. Plusieurs molécules chimiques telles que les BPC et les pesticides *p,p'*-DDD et *p,p'*-DDT sont des perturbateurs endocriniens. Suite à des tests *in vitro* sur des cellules MCF7, le *p,p'*-DDD et le *p,p'*-DDT et son métabolite *p,p'*-DDE ont démontré des effets œstrogéniques. À partir de ces premières observations, Dr Ayotte a émis l'hypothèse que les organochlorés ont un effet sur l'incidence du cancer du sein et sur son agressivité. Suite aux résultats de l'étude épidémiologique, où l'exposition aux différents organochlorés était évaluée par mesure de leur concentration dans les lipides plasmatiques de patientes, on a conclu que l'exposition aux *p,p'*-DDE ou aux BPC ne semblait pas être un facteur de risque pour le cancer du sein. Cependant la présence de *p,p'*-DDE et d'autres organochlorés pourraient augmenter l'agressivité de la maladie. Comment le *p,p'*-DDE est-il impliqué dans l'agressivité du cancer? Malgré une très faible activité œstrogénique, le *p,p'*-DDE est un puissant bloqueur des récepteurs d'androgènes. Comme les androgènes sont reconnus pour être des inhibiteurs de la division cellulaire, ils contrecarreraient ainsi l'effet des œstrogènes. Cette hypothèse ouvre la porte à la recherche de substances anti-androgéniques en plus des substances œstrogéniques.

Dr Ayotte aborde également la mise en place d'un projet de recherche pour étudier à la fois la promotion (prolifération cellulaire) et l'initiation (substances mutagènes) de la carcinogenèse. En conclusion, malgré un large bassin de molécules potentiellement impliquées dans la carcinogenèse, peu de facteurs de risque environnementaux ont été formellement identifiés. Des recherches ciblées sur des molécules proposant des mécanismes d'action seraient plus susceptibles de fournir des réponses.

## **PRINCIPES DE TRAITEMENT ET DE SUIVI DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN**

Lucas Sideris, M.D., CSPQ, FRCP  
Chirurgien oncologue  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

### **Notes biographiques**

Dr Lucas Sideris a complété ses études de médecine à l'Université Laval de Québec en 1997, puis sa résidence en chirurgie générale à l'Université de Montréal. Détenteur d'une spécialité CSPQ et FRCP en chirurgie générale, il entreprend en 2002 un fellowship de deux ans à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif en France, d'où il reviendra en 2004 avec une spécialité en chirurgie oncologique et une surspécialité (AFSA) en chirurgie viscérale et digestive. Le Dr Sideris est présentement chirurgien oncologue à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal et professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal. Membre de plusieurs comités hospitaliers et régionaux, Dr Sideris est également auteur ou coauteur de nombreuses publications et conférences scientifiques.

### **Résumé de la présentation**

Le cancer du sein touchera environ une femme sur neuf dans notre population. Il s'agit du cancer le plus prévalent chez les femmes et le deuxième en termes de mortalité. Comme toute tumeur solide, le principe de base du traitement inclut une chirurgie avec exérèse complète de la tumeur primaire et un échantillonnage ganglionnaire adéquat. Pourtant, malgré une chirurgie adéquate, plusieurs patientes vont présenter une récurrence qui se manifestera soit sous forme de récurrence locorégionale, soit sous forme de métastases. Voilà pourquoi les approches thérapeutiques modernes ne tiennent plus compte du cancer du sein en tant qu'entité purement locale, mais également en tant que maladie locorégionale et d'emblée systémique. Les divers aspects du traitement et du suivi des patientes, de la chirurgie à la radiothérapie et aux traitements systémiques des micrométastases (chimio, anti-hormonothérapie, thérapies ciblées) seront présentés. Ce sont les facteurs pronostiques (stade tumoral, caractéristiques histopathologiques et génomiques) qui influenceront le suivi à vie de ces patientes. Les éléments essentiels du suivi, qui s'est beaucoup allégé au cours des dernières années, seront présentés. Les données scientifiques probantes des trente dernières années nous ont fait comprendre que le cancer du sein doit être considéré et traité comme une maladie systémique, et que le suivi doit se poursuivre pendant plusieurs années étant donné la chronicité de cette maladie.

### **Compte rendu de la présentation**

Marie-Thérèse Berthier, résidente en biochimie clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

De nombreuses avancées ont été effectuées dans le traitement du cancer du sein, notamment au niveau de l'endocrinothérapie. Le risque de récurrence demeure cependant présent. Le suivi et le traitement d'une patiente avec antécédents de cancer du sein doivent donc être planifiés avec beaucoup de soins. C'est le stade du cancer qui va déterminer en bonne partie l'espérance de vie de la patiente. Au stade précoce après chirurgie curative, le traitement adjuvant systémique est préventif et permet d'améliorer le contrôle locorégional, et par conséquent, la survie. La nécessité de ce traitement vient du fait que le cancer du sein doit être considéré comme une maladie systémique, de micrométastases pouvant se propager par voie lymphatique ou sanguine. Le traitement locorégional, seul, n'est donc pas suffisamment efficace. Le type de traitement adjuvant systémique est établi en considérant les facteurs pronostiques (ex. état des ganglions lymphatiques, des récepteurs tumoraux, etc.), l'histoire clinique, le rapport histopathologique et les tissus spécifiques à la tumeur. La chimiothérapie néoadjuvante est effectuée avant la chirurgie et contribue à diminuer significativement le risque de récurrence. Suite à la chirurgie, une radiothérapie et une endocrinothérapie adjuvantes seront administrées. L'endocrinothérapie adjuvante diminue le risque de récurrence de cancer du sein d'environ 30 %. Les médicaments utilisés dans le cadre de cette thérapie (inhibiteurs de l'aromatase, tamoxifène) sont associés cependant à une toxicité non négligeable (cancer, thrombose, problèmes osseux, profil lipidique, etc.). Le choix de la thérapie adjuvante à utiliser se doit de plus en plus d'être mieux ciblé, plus individualisé. Ainsi, les anti-c-erB-2 (trastuzumab) ont été approuvés dans le traitement des cancers surexprimant le c-erB-2 (Her-2/neu +) et augmente la survie sans récurrence. Lors du suivi des femmes avec antécédents de cancer du sein, le médecin de famille demeure le premier intervenant, l'oncologue ne s'immisçant qu'en cas de complications. Le suivi de la patiente permet d'assurer un soutien psychologique, de dépister une récurrence ou des métastases, de diagnostiquer de nouvelles tumeurs et de dépister une possible toxicité des traitements en cours, notamment au niveau du développement de l'ostéoporose.

## SYMPOSIUM II ADMINISTRATION EN DEUX VOLETS

### MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Guy Fink, biochimiste clinique  
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

La gestion administrative des laboratoires cliniques est une activité incontournable dans notre travail quotidien. Ce symposium sur les aspects administratifs se divise en deux parties. Nous aborderons en première partie l'aspect légal et son application pratique, en regard notamment de la signature des actes posés, qui entraîne souvent un questionnement, particulièrement depuis l'avènement de l'informatisation et de l'autovalidation de plus en plus sophistiquées des appareils automatisés. Nous aurons l'occasion d'en débattre avec les procureurs de l'Ordre des chimistes du Québec et de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec. En deuxième partie, nous traiterons de l'obligation faite par le ministère de la santé et des services sociaux aux laboratoires cliniques hospitaliers de se conformer à la norme ISO 15189 et du remue-ménage qui en découle. L'inspection de tous les laboratoires québécois par le Conseil canadien d'agrément des services de santé a déjà débuté. Un visité et un visiteur nous parleront de leurs expériences respectives.

### **A. LA RESPONSABILITÉ PROFESSIONNELLE ET LES ASPECTS LÉGAUX DE LA SIGNATURE DES RAPPORTS, RESPONSABILITÉ INDIVIDUELLE FACE AUX RÉSULTATS AUTOVALIDÉS**

#### **LA SIGNATURE D'UN RAPPORT : BIEN PLUS QU'UNE FORMALITÉ**

Jean Lanctot, avocat  
Procureur de l'Ordre des chimistes du Québec (OCQ)

#### **Notes biographiques**

Me Jean Lanctot exerce au sein de la société nominale Ferland, Marois, Lanctot, avocats où il œuvre essentiellement en droit administratif avec une concentration particulière en droit professionnel et disciplinaire. Depuis plus de 20 ans, Me Lanctot représente plusieurs ordres professionnels, dont l'Ordre des chimistes du Québec, en tant que procureur et conseiller juridique. À de nombreuses reprises, il a été conférencier et a également donné des cours, notamment dans le cadre de programmes de formation continue de divers ordres professionnels. Depuis 2001, il est professeur à l'École du Barreau du Québec pour le cours « Éthique, déontologie et pratique professionnelle » et participe à la mise à jour des recueils de formation professionnelle du Barreau. Il est également chargé de cours à l'Université de Sherbrooke.

#### **Résumé de la présentation**

La signature d'un professionnel au bas d'un rapport peut être perçue comme un geste routinier qui sera répété à des milliers, voire dans certains cas à des centaines de milliers de reprises au cours d'une carrière. Il n'en est pas moins un acte ayant des implications énormes pour le professionnel au plan de la responsabilité professionnelle et déontologique. La présentation touche les points suivants :

- Le Code de déontologie
- Le Règlement sur les effets
- La signature électronique
- La portée de la signature
- Les conséquences des manquements

#### **Compte rendu de la présentation**

Marie-Ève Habel, résidente en biochimie clinique, CHUM

Selon l'article 1b) de la *Loi sur les Chimistes professionnels*, le terme « exercice de la chimie professionnelle » signifie l'exercice moyennant rémunération de toute branche de la chimie, pure ou appliquée, y compris, sans restreindre la portée de ce qui précède, la chimie organique, inorganique, physique, métallurgique, biologique, clinique, analytique et industrielle, mais ne comprend pas l'exécution d'essais chimiques ou physiques basés sur des méthodes connues dans le but de déterminer la qualité d'un produit ou de suivre un procédé de fabrication. Selon Me Lanctot, « l'exercice » n'est pas simple dans sa définition et comporte des exceptions. En effet, au 2<sup>e</sup> alinéa de l'article 17 de cette même loi, on y mentionne que : rien dans la présente loi ne doit non plus empêcher un employé de faire pour le compte de son employeur un acte visé au paragraphe *b* de l'article 1, sous la direction d'un chimiste.

La définition exacte de « direction » n'est pas encore établie légalement. Selon, Me Lanctot, il ne faut pas être trop permissif dans le terme direction. Dans le contexte de la biochimie clinique, la signature des rapports constitue une attestation de l'obligation de direction ou de supervision du travail du laboratoire. Par sa signature, le biochimiste engage sa responsabilité professionnelle et déontologique.

Selon l'article 36 du *Code de déontologie des chimistes*, « le chimiste (ou biochimiste) doit signer tout rapport ou document qu'il prépare lui-même ou qui est préparé sous sa responsabilité ou supervision. Cependant, le chimiste peut apposer ses initiales sur tout rapport ou document préparé sous sa responsabilité, dans la mesure où son nom est également inscrit sur un tel rapport ou document ». Malgré l'article 36, l'article 37 stipule que « le chimiste peut permettre, dans les cas où le contexte l'exige, que les résultats de travaux exécutés sous sa responsabilité soient transmis sans sa signature ou ses initiales à des tiers qu'il désigne. Dans un tel cas, le chimiste doit cependant signer ou initialer les résultats ainsi transmis à la première occasion raisonnable, conformément à l'article 36 ».

En vertu de cette législation, il est donc de la responsabilité du biochimiste de signer ou parapher tous les rapports émis par son laboratoire sous sa direction. Mais qu'est-ce qu'une telle mesure implique dans les faits?

Selon le *Règlement sur les effets, les laboratoires, les cabinets de consultation et la cessation d'exercice des membres de l'Ordre des chimistes du Québec Code des professions (L.R.Q., c. C-26, a. 91)*, « Le chimiste doit dater et signer ou parapher toute inscription, tout document ou tout rapport qu'il a préparé ou qui est préparé sous sa supervision et qu'il verse dans un dossier de la société ou de son employeur ». Il est toutefois reconnu qu'une signature électronique conforme aux normes généralement acceptées peut être apposée sur ces dits rapports ou documents.

Me Lanctot rappelle aussi que ceci s'applique dans le cadre des consultations et que personne ne peut s'exonérer de sa responsabilité clinique ou déléguer la signature des rapports. Tout manquement peut impliquer de sérieuses conséquences. On doit se souvenir que la signature atteste concrètement que le biochimiste a assuré son rôle de direction et a ainsi veillé à protéger la sécurité du public.

Pour de plus amples renseignements, un article traitant des implications déontologiques de la signature sera publié prochainement dans la revue *Le Chimiste*. Vous pouvez aussi vous référer aux documents suivants : *Gazette officielle du Québec*, 31 mars 2004, 136<sup>e</sup> année, no 13, *Loi sur les chimistes professionnels*, L.R.Q., chapitre C-15 et *Code de déontologie des chimistes*, Code des professions (L.R.Q., c. C-26, a. 87).

## **LES ASPECTS LÉGAUX DE LA SIGNATURE DES RAPPORTS PAR LES TECHNOLOGISTES MÉDICAUX**

Alain Collette, avocat  
Directeur général de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec

### **Notes biographiques**

Me Alain Collette est détenteur d'une maîtrise en administration publique. Il est membre du Barreau depuis 1979. Il agit à titre de secrétaire et directeur général de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec (OPTMQ) depuis 1981.

### **Résumé de la présentation**

Le mandat principal de l'OPTMQ est la protection du public. Les technologistes médicaux à titre de professionnels doivent engager pleinement leur responsabilité. Une des manifestations de cet engagement est la signature des rapports d'analyses qu'ils effectuent. Le fondement légal de cette situation sera présenté.

### **Compte rendu de la présentation**

Lyne Labrecque, biochimiste clinique, Hôpital Saint-Luc du CHUM

L'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec (OPTMQ) est un organisme régi par le Code des professions du Québec. Il a pour principale mission d'assurer la protection du public. À cet effet, les technologistes médicaux sont soumis à des règlements, normes et règles de pratique concernant leur comportement et leurs activités professionnelles.

Selon l'article 2.07 du règlement sur la tenue des dossiers des technologistes médicaux (c. C-26, r.175), le technologiste médical doit signer ou parapher toute inscription qu'il introduit dans le dossier médical d'un bénéficiaire, qu'il s'agisse d'un dossier papier ou électronique. Cette procédure a comme objectif de permettre au client qui se sent lésé d'identifier

le professionnel ayant émis ses résultats. En apposant leur signature, les technologistes médicaux assurent également que les normes de pratique reconnues ont été suivies et que les résultats produits sont fiables, tel que prescrit par le code de déontologie des membres de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec.

Avec l'informatisation des laboratoires et l'autovalidation des résultats, la signature du technologiste médical s'avère le plus souvent absente des documents accessibles au patient. Bien qu'une trace électronique persiste dans le système informatique des laboratoires, l'OPTMQ mentionne que celle-ci n'est pas suffisante et insiste sur l'importance de la signature, manuscrite ou sous forme électronique, du technologiste médical pour tous résultats portés au dossier du patient, incluant ceux validés automatiquement.

## **B. BILAN DÉCOULANT DES PREMIÈRES VISITES D'AGRÈMENT DES LABORATOIRES SELON LE PROJET CONJOINT DU CCASS ET DE LA CSA**

### **POINT DE VUE D'UN VISITÉ**

Joël Lavoie, Ph. D., CSPQ  
Biochimiste clinique  
Institut de cardiologie de Montréal

### **Notes biographiques**

Dr Joël Lavoie, biochimiste clinique, a été de la première cohorte de résidents à obtenir un diplôme d'études postdoctorales en biochimie clinique de l'Université de Montréal en 1991 et des biochimistes québécois à s'être présentés aux examens de certification de l'Académie canadienne de biochimie clinique de 1995 à 1997. Issu d'une formation à l'hôpital Saint-Luc sous la direction du Dr Raymond Lepage, Joël Lavoie s'est d'abord intéressé aux indicateurs de tumeurs et à l'endocrinologie, puis à la biologie moléculaire après la création du CHUM. En 2000, il est engagé par l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) où il collabore avec plusieurs chercheurs au développement de dosages qui ne font pas partie de l'offre de services du laboratoire clinique. Parmi ses activités professionnelles, mentionnons qu'il est membre du Conseil d'administration de l'ICM à titre de représentant du Conseil multidisciplinaire et qu'il a été président de la Société québécoise de biologie clinique (SQBC) de 2003 à 2005. Il est toujours membre de l'exécutif de cette société à titre de président du comité de contrôle de qualité. Son intérêt pour l'agrément des laboratoires lui vient de son expérience comme inspecteur lors des visites d'agrément des programmes de formation en technologie d'analyses biomédicales (TAB) du cégep. Son laboratoire a été impliqué dans un projet pilote de la SQBC en vue de l'agrément des laboratoires cliniques. Dans ce cadre, il a présenté une dizaine de conférences à différentes étapes de progression du projet. Dans la présente conférence, Joël Lavoie nous entretiendra de son expérience récente en tant que visité par le Conseil canadien d'agrément des services de santé (CCASS).

### **Résumé de la présentation**

Le processus d'agrément demande une préparation longue et rigoureuse. Ce processus culmine par une visite du laboratoire par les inspecteurs du CCASS. Pour cette première visite d'agrément spécifique au laboratoire, les craintes devant l'inconnu sont grandes. Est-ce que tout est en place? Qu'est-ce que les inspecteurs regardent vraiment? Vont-ils s'attarder à ce petit détail? On n'a rien préparé sur un point particulier de la norme, quelle sera l'attitude des visiteurs? Il y a probablement autant de visites différentes qu'il y a de laboratoires à visiter et de visiteurs différents. Dans ma présentation, je reviendrai sur les étapes importantes avant la visite d'agrément, comment nous nous sommes préparés, le dernier mois avant la visite, comment s'est déroulée la visite, les impressions des technologistes pendant et juste après la visite et l'attente du rapport des inspecteurs.

### **Compte rendu de la présentation**

Christiane St-Amant, biochimiste clinique, Hôpital Sainte-Croix de Drummondville

« Il y a probablement autant de visites différentes qu'il y a de laboratoires à visiter et qu'il y a de visiteurs différents ». Suite à cette remarque, Dr Lavoie nous résume les derniers préparatifs du laboratoire de l'Institut de cardiologie de Montréal en vue de cette visite ainsi que son déroulement qui a eu lieu du 12 au 14 mars 2007. En août 2006, un comité restreint procède à une revue systématique des exigences des normes : on note ce qui est fait ou commencé et ce que l'on souhaite faire avant la visite. Une cote est donnée à chaque item de la norme. À la fin du mois de septembre 2006, une nouvelle revue systématique des exigences des normes est effectuée en comité élargi à tous les secteurs du laboratoire. En décembre 2006, un comité restreint révisé de nouveau les exigences et priorise le travail qui reste à faire. En janvier 2007, l'autoévaluation des laboratoires est réalisée, une cote (P : pas en place, D : en développement, M : mis en place, L : leader) est attribuée à chaque item de la norme. Trois semaines avant la visite, une conférence téléphonique a lieu avec les visiteurs

(spécialiste de banque de sang, biochimiste médecin et représentant du Quality Management Institute) pour préparer la logistique de la visite. Les visiteurs se rencontrent le dimanche précédant la visite pour examiner la documentation fournie qui doit normalement être remise au CCASS 6 à 8 semaines avant la visite. Un mois avant la visite d'agrément, le personnel du laboratoire est rencontré pour mettre en contexte cette visite (première visite spécifique et complète du laboratoire qui découle d'une directive du ministère et qui se veut une rencontre a priori cordiale avec les visiteurs qui viennent constater ce que l'on fait), en expliquer le déroulement et surtout rassurer et motiver tout le personnel du laboratoire. Il semble toutefois que cette rencontre avec le personnel n'a pas eu les effets attendus : tout le monde était nerveux.

Le premier jour de la visite, les visiteurs débutent en remettant une liste des documents qu'ils veulent examiner : dossier médical d'un patient qui a reçu une transfusion, dossier médical avec une analyse référée, dossier médical avec un rapport corrigé, rapport de cytologie, etc. Les visiteurs font ensuite une visite rapide des laboratoires. Ils procèdent à l'examen de la documentation et demandent des compléments d'informations à ce qu'ils retrouvent dans la documentation. À la fin de la journée, le chef d'équipe des visiteurs rencontre le coordonnateur de l'agrément. Les visiteurs n'ont pas d'exigences particulières pour le jour suivant. Au cours de la deuxième journée, trois groupes de discussion ont lieu avec l'administration du laboratoire, le personnel du laboratoire ainsi que les médecins et autres cliniciens. Les visiteurs ont également suivi une transfusion sanguine, une demande urgente et rencontré l'ingénieur du génie biomédical. À la fin de la journée, le chef d'équipe des visiteurs rencontre à nouveau le coordonnateur de l'agrément. Les commentaires sur toutes les rencontres de la journée sont très bons. La rédaction du rapport est presque complétée. Il n'y a rien de majeur. Lors de la troisième journée, les visiteurs rencontrent le directeur général de l'hôpital. Il y a ensuite une séance-synthèse avec toutes les personnes impliquées dans la visite. Les visiteurs font alors mention de trois points forts et trois pistes d'amélioration. Le verdict final sera connu six semaines plus tard à la réception du rapport dont les conclusions ont été satisfaisantes.

## **POINT DE VUE D'UN VISITEUR**

Maurice Dupras, Ph. D., CSPQ  
Visiteur, Conseil canadien d'agrément des services de santé

### **Notes biographiques**

Maurice Dupras est consultant en biologie médicale, après une carrière de plus de 30 ans comme biochimiste clinique, fonction qu'il a occupée dans divers hôpitaux du Québec et de l'Ontario. Parallèlement à ses responsabilités de directeur scientifique et de chef de service hospitalier, Dr Dupras a occupé plusieurs postes au sein de la Société québécoise de biologie clinique (SQBC), dont ceux de président de la Société et des comités de contrôle de qualité et de l'agrément des laboratoires. Il a fait partie du sous-comité sur les systèmes de référence du comité technique TC-212 d'ISO en tant que représentant du Canada. Ce comité technique est celui-là même qui a développé la norme 15189 servant de base au programme d'agrément du CCASS (Conseil canadien d'agrément des services de santé). Il a aussi fait partie du comité canadien sur les systèmes qualité des laboratoires médicaux de la CSA, dont le rôle principal est la promotion de la norme 15189. Détenteur d'un Ph. D. en biochimie et d'un certificat de spécialiste en biochimie clinique du Québec, Dr Dupras s'est également illustré comme conférencier, rédacteur d'une chronique sur l'agrément dans les Annales de biologie clinique du Québec, et chargé de cours auprès de résidents en biochimie clinique de l'Université de Montréal. Dr Dupras agit à titre de visiteur pour le CCASS depuis la fin 2006, se consacrant principalement à la visite des laboratoires hospitaliers de biologie médicale.

### **Résumé de la présentation**

Le MSSS a émis à quelques reprises des directives enjoignant les établissements du réseau de rendre les laboratoires de biologie médicale sous leur responsabilité conformes à deux normes de qualité internationalement reconnues : la norme CAN-CSA 15189 pour l'ensemble des activités de biologie médicale et la norme CSA Z-902 conçue spécifiquement pour les banques de sang. Le MSSS demandait aussi que le processus d'agrément des laboratoires soit partie intégrante de l'agrément des établissements de santé dans leur ensemble. Le CCASS, en collaboration avec l'ACNOR (ou CSA) et plusieurs acteurs du milieu clinique, a développé une norme « laboratoire » en trois volets, qui est utilisée depuis la deuxième moitié de 2006 lors des visites d'agrément des établissements. Pour rencontrer les besoins des établissements de santé du Québec, le CCASS a constitué et formé une équipe de visiteurs spécialisés dans l'évaluation du degré de conformité des laboratoires à ses normes, et a développé également les outils informatiques de travail de ces visiteurs.

Cette présentation, qui se veut la plus concrète et pragmatique possible, décrira en détails comment se déroule une visite des laboratoires telle que vécue par un visiteur, ainsi que ce qui précède et entoure cette visite. Je parlerai ainsi de qui sont les visiteurs, de leur rôle exact, de l'horaire type et du contenu des activités programmées, du travail en coulisses des visiteurs, de la préparation à la visite par les deux parties, de l'après visite, et notamment, de la séance synthèse et de l'attribution de la cote d'agrément.

Nous voulons aussi montrer comment un laboratoire peut préparer plus efficacement sa visite, comment il peut collaborer avec les visiteurs pour faciliter leur travail mais aussi pour refléter fidèlement la situation de leur dossier « qualité » et mettre en valeur leurs réalisations. Nous révélerons quels ont été, pour les 15 premières visites, les critères de qualité qui se sont avérés les plus difficiles à respecter par les laboratoires visités, les critères sur lesquels les visiteurs risquent le plus de s'attarder, et ceux qui ont le plus de poids dans l'évaluation globale du laboratoire parmi les centaines de points à vérifier. En conclusion, nous décrirons brièvement la nouvelle approche d'évaluation Qmentum qui sera en vigueur à partir de 2008.

### **Compte rendu de la présentation**

Christiane St-Amant, biochimiste clinique, Hôpital Sainte-Croix de Drummondville

Les équipes de visiteurs des laboratoires sont constituées de technologistes, spécialistes, administrateurs de laboratoire et expert en système qualité de QMI, une division du Groupe CSA. Les visiteurs ne sont pas des juges mais plutôt les « yeux » du CCASS. Leur rôle est de vérifier la conformité des laboratoires aux deux normes de qualité internationales : la norme CAN-CSA 15189 et la norme CSA Z-902. Ils ont pour mission d'apprécier les points forts et les opportunités d'amélioration, de préciser les conséquences d'une non-conformité et de juger de l'urgence d'une correction. Une cote est attribuée à chaque item de la norme (P : pas en place, D : en développement, M : mis en place et L : leader dans le domaine). Lors de la première journée, les visiteurs rencontrent l'équipe de direction, visitent les laboratoires et procèdent au premier examen de la documentation. Au cours de la deuxième journée, les visiteurs suivent une demande urgente, rencontrent le personnel du laboratoire, les cliniciens et les administrateurs. Durant la troisième journée, les visiteurs procèdent à l'examen d'un deuxième traceur, soit le suivi d'une transfusion sanguine. Finalement, au cours de la quatrième journée, les visiteurs présentent la synthèse de leur visite. Trois points forts et trois opportunités d'amélioration y sont toujours soulignés. Après la visite, l'évaluation du laboratoire (cotes PDML) est combinée à celle de l'établissement pour le calcul de la note globale. Dans les jours qui suivent la visite, les résultats sont acheminés à la centrale du CCASS. Les experts du CCASS attribuent ensuite à l'établissement sa cote globale : un agrément, un agrément conditionnel à la réception d'un rapport de correction et d'un plan d'action dans un délai fixé, un agrément conditionnel à une revisite dans un an (avec ou sans rapport) ou un refus d'agrément.

Pour se préparer efficacement à cette visite, le laboratoire doit faire une autoévaluation longtemps avant la visite, développer un plan d'action en conséquence, organiser la préparation et l'approbation de tous les documents mentionnés dans les normes, faire l'autoévaluation officielle et informer tout le personnel. Pour collaborer efficacement avec les visiteurs et ainsi faciliter leur travail, il est suggéré au laboratoire de mettre en ordre la documentation, de faire une copie de chacun des documents exigés en respectant l'ordre et la numérotation de la norme, de contribuer à la composition des groupes de discussion, d'être disponible pendant toute la visite, d'informer tout l'établissement des enjeux de la visite du laboratoire et bien sûr de faire le ménage...

Les critères de qualité qui se sont avérés les plus difficiles à respecter par les laboratoires visités jusqu'à présent sont la documentation, les programmes de formations ciblées, l'absence de contrôle externe dans certains secteurs, les aspects santé sécurité, les indicateurs de qualité, le programme d'amélioration de la qualité et le consentement des patients pour les transfusions. Parmi les centaines de points à vérifier, les critères sur lesquels les visiteurs risquent le plus de s'attarder et qui ont le plus de poids dans l'évaluation globale du laboratoire sont ceux qui reflètent les préoccupations et la philosophie du CCASS, la sécurité des patients (l'identification des spécimens, le traitement des urgences, le suivi des résultats de niveau d'alerte, la confidentialité, le confort physique et psychique des patients), la sécurité du personnel et des visiteurs et l'existence d'un programme d'amélioration de la qualité. À partir de 2008, l'approche d'évaluation Qmentum sera mise de l'avant. Dans cette nouvelle approche, le nombre de visiteurs sera ajusté à la taille des laboratoires, les cotes PDML seront abandonnées, la visite sera concentrée sur les processus prioritaires compte tenu de la mission et des problèmes locaux décelés. De plus, l'évaluation sera faite en ligne par le personnel anonymement. Le CCASS déterminera quels sont les processus prioritaires à évaluer en fonction de la mission de l'établissement, des problèmes constatés et de leur importance relative. L'établissement fera ensuite rapport sur le suivi. Finalement, les visiteurs évalueront la conformité lors de la visite.

## SYMPOSIUM III VALEURS DE RÉFÉRENCE

### MOT D'INTRODUCTION DU PRÉSIDENT DE SESSION

Dr Wolfgang Schneider, biochimiste clinique  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Afin de pouvoir interpréter correctement le résultat d'un test de laboratoire, il faut d'abord que ce résultat soit d'une bonne qualité analytique mais, également, il faut connaître la distribution des résultats de ce test dans une population en santé. Tandis que les laboratoires de biologie médicale consacrent beaucoup de temps et de ressources pour garantir la précision et l'exactitude de leurs résultats, les sommes consenties à la vérification ou à l'établissement des valeurs de référence sont beaucoup moindres. Bien que les compagnies diagnostiques indiquent des valeurs de référence sur leurs feuillets techniques, un avertissement accompagne toujours ces valeurs prévenant les laboratoires qu'il est préférable que chaque laboratoire établisse ses propres valeurs de référence. La validité des valeurs indiquées n'est donc pas garantie. Même si certaines valeurs de référence des feuillets techniques s'avèrent fondées, d'autres se révèlent avoir été obtenues à partir de populations très petites et peu représentatives, surtout en ce qui concerne les tests ésotériques. Il y a donc là aussi une divergence majeure entre les sommes dépensées par les compagnies pour le développement et le marketing d'un test diagnostique et celles consenties à l'établissement des valeurs de référence.

Une des raisons de cette divergence tient au fait qu'il est beaucoup plus difficile d'établir de bonnes valeurs de référence que d'estimer la précision et l'exactitude d'un test diagnostique. Parmi les différentes façons d'établir les valeurs de référence, la meilleure est celle recommandée dans les lignes directrices du Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ou de la Fédération Internationale de Chimie Clinique (IFCC). Selon ces groupes d'experts, il faut sélectionner un nombre suffisant d'individus sains, bien les caractériser cliniquement, puis collecter des échantillons et les analyser selon des normes rigoureuses. Cette méthode, dite *hard way*, étant extrêmement exigeante, très peu de laboratoires ont les moyens de l'appliquer dans son intégralité. La première conférence du symposium portant sur la collaboration de plusieurs hôpitaux canadiens à l'élaboration de valeurs de référence en pédiatrie en est un exemple éloquent.

La deuxième conférence aborde une autre façon d'établir les valeurs de référence, et ce, à partir des immenses bases de données contenues dans les systèmes informatisés de laboratoire à partir desquelles des données non ciblées sont extraites. Cette méthode, dite *soft way*, est basée sur la prémisse que la majorité des résultats obtenus pour un test sont normaux et que des processus d'épuration des données vont permettre l'élimination des résultats déviants.

La dernière conférence traite d'une nouvelle façon d'interpréter les résultats d'analyse en tenant compte de la variation significative. En effet, certains paramètres présentent une variabilité biologique très faible comparativement à la variabilité interindividuelle, d'où un indice élevé d'individualité. Pour ces paramètres, l'utilisation de valeurs de référence établies à partir d'une population est inappropriée, l'individu constituant sa propre référence. Il existe donc des analyses pour lesquelles, les valeurs de référence sont dites *no way*.

### **HARD WAY : ÉTABLISSEMENT DE VALEURS DE RÉFÉRENCE À PARTIR DE POPULATIONS STRICTEMENT DÉFINIES – LES VALEURS PÉDIATRIQUES**

Nathalie Lepage, Ph. D., FCACB, FCCMG  
Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario

#### **Notes biographiques**

Dre Lepage est directrice depuis 1998 des divisions de biochimie et de biochimie génétique au Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario à Ottawa. Elle est actuellement professeur agrégé au département de pathologie et de médecine de laboratoire à l'Université d'Ottawa. Ses sphères d'expertise clinique sont la biochimie pédiatrique, les maladies innées du métabolisme, incluant les dépistages néonatal et prénatal des anomalies chromosomiques et du tube neural. Elle siège au niveau de plusieurs conseils et groupes décisionnels : au niveau américain, comme secrétaire de la division de pédiatrie de l'AACC ; au niveau canadien, à l'Académie canadienne de biochimie clinique et au Collège canadien de médecine génétique ; au niveau ontarien, comme présidente du comité de qualité des tests de dépistage prénataux. Ses intérêts de recherche sont reliés au développement d'intervalles de référence pédiatriques et aux nouveaux marqueurs de la fonction rénale dans la population pédiatrique. Elle a 32 publications à son actif.

## Résumé de la présentation

Des intervalles de référence pédiatriques sont disponibles pour un nombre limité de biomarqueurs, ce qui limite leur utilisation. La plupart des intervalles de référence sont incomplets, car ils omettent certains groupes d'âges. Presque tous les intervalles de référence ont été établis chez les caucasiens, et l'application à d'autres groupes ethniques n'est pas recommandée. Plusieurs intervalles de référence ont été établis il y a plusieurs décennies, ce qui peut rendre inappropriée l'interprétation des résultats obtenus avec les nouveaux instruments. La présentation portera sur le projet de recherche pancanadien *CALIPER* qui tentera d'adresser les problèmes actuels.

## Compte rendu de la présentation

Marie-Thérèse Berthier, résidente en biochimie clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Le projet *CALIPER* (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference interval database) a pour objectif l'établissement d'une banque de données canadiennes pour les marqueurs, nouveaux et traditionnels, des maladies pédiatriques afin de calculer des valeurs de référence âge, sexe, ethnie spécifiques. Le projet est basé sur les lignes directrices du CLSI C28. Des données sont recueillies pour les marqueurs osseux, nutritionnels, lipidiques et lipoprotéiniques, cardiovasculaires, salivaires, hématologiques/coagulation, endocriniens et des maladies innées du métabolisme. La phase I a permis le recrutement des contrôles et la collecte des échantillons pour obtenir 120 échantillons par biomarqueurs par partition (âge, sexe, toutes ethnicités canadiennes). Le recrutement s'est fait, non pas seulement dans les hôpitaux, mais aussi dans les écoles, les cliniques, et via des feuillets publicitaires distribués chez les pédiatres. Des questionnaires d'évaluation de l'alimentation, de la prise de suppléments vitaminiques et de la pratique d'exercices physiques doivent être complétés. Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis pour chaque groupe de marqueurs étudiés. Le fait que certains tests nécessitent davantage des limites de décision plutôt que des intervalles de référence a été questionné (ex : cholestérol, HbA1c). La phase II comporte les analyses au laboratoire. Plusieurs difficultés au niveau de la standardisation des méthodes, de l'utilisation de méthodes de référence et de la mise en place d'un programme commun de contrôle de qualité ont dû être résolues. En phase III, un site web sera créé pour le partage des données de chacun des collaborateurs et pour faciliter le suivi de l'avancement du projet. Une base de données incluant les variations préanalytiques sera développée. La publication des valeurs de référence pédiatriques et l'implantation de ces valeurs seront effectuées au niveau canadien. Des résultats additionnels pourront être collectés en phase IV, si besoin est. Des projets pilotes sont mis en place de 2005 à 2009. Il reste à sécuriser les sources de financement, à effectuer le recrutement des contrôles, à distribuer des échantillons aux laboratoires pour analyse, à effectuer des analyses statistiques pour interpréter les données et à établir les valeurs de référence.

## ÉTUDE DE POPULATION : « SOFT WAY »

Denis Thibeault, Ph. D.  
Biochimiste clinique  
Hôpital général juif-Sir Mortimer B. Davis

## Notes biographiques

Dr Denis Thibeault a obtenu son baccalauréat en biochimie à l'Université Laval en 1982, pour poursuivre avec une maîtrise en synthèse organique (1984) et un doctorat en biochimie sur le sujet du « drug targeting » (1989). Il complète en 1990 un stage en biochimie clinique au Centre hospitalier Pierre-Boucher de Longueuil. Dr Thibeault débute en 1990 sa carrière de biochimiste clinique au Centre hospitalier Maria-Chapdelaine à Dolbeau. En 2001, il se joint à l'équipe du Dr Élisabeth MacNamara à l'Hôpital général juif de Montréal pour développer le secteur des spécialités : HPLC, ELISA, RIA, absorption atomique, etc. Dans le cadre de son travail, Dr Thibeault a développé une expertise pour extraire de l'information de la base de données du système informatisé du laboratoire (LIS). Des procédures automatisées permettent d'accélérer l'analyse de corrélation de ces données à grande échelle et d'estimer ainsi des valeurs de référence pour différents constituants dosés au laboratoire. En 2006, Dr Thibeault a produit pour la Société québécoise de biologie clinique un document sur la détermination des valeurs de référence et son utilisation au laboratoire. Il collabore également depuis trois ans au développement de méthodes de mesure de différents indicateurs du stress oxydatif avec le Dr Hyman Schipper de l'Institut Lady Davis pour la recherche médicale de l'Hôpital général juif.

## Résumé de la présentation

Beaucoup de laboratoires souhaitent vérifier et/ou déterminer leurs valeurs de référence. Le processus prend cependant beaucoup de temps et coûte cher si on respecte toutes les lignes directrices des groupes d'experts (IFCC, CLSI) : sélection d'individus sains, collecte d'informations cliniques avec questionnaire et traitements statistiques rigoureux (méthode dite *hard way*). Il est toutefois possible de diminuer les efforts et les coûts requis en explorant une autre voie, celle de l'analyse

des données-patients contenues dans les immenses banques de données des laboratoires (méthode dite *soft way*). Avec l'arrivée de l'informatisation des laboratoires, de l'évolution rapide des ordinateurs de bureau et de la disponibilité de logiciels abordables et conviviaux, cette démarche devient accessible aux professionnels du laboratoire familiaux avec les statistiques. Dans cette présentation, nous décrivons, à l'aide d'exemples, les procédures d'extraction de données et les calculs informatisés utilisés, tout en mettant l'accent sur les limites de cette approche.

### **Compte rendu de la présentation**

France Desjarlais, biochimiste clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

La procédure recommandée par les groupes d'experts pour l'établissement des valeurs de référence exige d'importantes ressources professionnelles et financières. Pour pallier à ces inconvénients en période de restrictions budgétaires, Dr Thibeault nous présente une procédure simplifiée d'évaluation des valeurs de référence basée sur l'extraction et l'épuration de données à partir des immenses bases de données informatisées du laboratoire. Le principe du « *soft way* » pour l'établissement des valeurs de référence est basé sur deux hypothèses : 1) la possibilité de trouver des résultats anormaux pour les analyses de routine est faible, plus particulièrement pour les demandes d'analyses en externe bien épurées ; 2) plus on augmente le nombre de résultats, plus on risque de diluer les résultats anormaux et de diminuer leurs impacts sur la détermination des valeurs de référence. Il s'agit donc d'extraire plusieurs milliers de résultats patients du système informatique de laboratoire, d'épurer ces données en éliminant le plus possible les résultats déviants à l'aide de différents outils mathématiques ou statistiques informatisés, d'évaluer le type de distribution des données et d'appliquer les calculs mathématiques adéquats en fonction de cette distribution. Des groupes de données en fonction de l'âge et du sexe sont créés afin de vérifier s'il existe des différences significatives entre ces groupes. Cette méthode a comme avantage que si on sélectionne bien les patients (épuration des données), on devrait obtenir une banque de résultats d'analyse proches de ceux d'individus dits en santé. Les valeurs de référence obtenues devraient rejoindre celles d'une population en santé en présumant que la majorité des résultats produits sont normaux. Il est cependant impossible d'avoir la certitude que des individus sont normaux sans questionnaire clinique et la méthode n'est pas applicable aux tests spécialisés ou surspécialisés prescrits seulement en présence d'indications cliniques. Plusieurs des calculs peuvent être effectués à l'aide d'Excel, de logiciels de calcul (Analyse-it®, SPSS) ou d'un logiciel vendu par l'AACC (EP Evaluator). Les membres de la SQBC peuvent retrouver au niveau du leur site internet, section Intranet, Documents, Détermination et vérification des valeurs de référence, un document nommé TEMPLATE qui est un fichier Excel programmé par Dr Thibeault, et qui permet de calculer facilement les différents paramètres requis pour l'estimation des valeurs de référence.

### **NO WAY – PARAMÈTRES POUR LESQUELS DES VALEURS DE RÉFERENCE SONT INAPPROPRIÉES**

Christine Collier, Ph. D.  
Queen's University

#### **Notes biographiques**

Dre Christine Collier est assistant professeur au département de pathologie et de médecine moléculaire de la Queen's University, biochimiste clinique au Kingston General Hospital, et biochimiste clinique consultante au Belleville General Hospital. Suite à des études sous-graduées en pharmacologie et à des études graduées en biochimie clinique à l'Université de Toronto, elle entreprend une formation postdoctorale à l'Université de Manitoba et effectue de la recherche postdoctorale au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York. Ses intérêts actuels de recherche concernent les marqueurs cardiaques, l'électrophorèse des protéines, la mesure de la testostérone dans l'hypogonadisme et l'importance de la variation biologique dans l'interprétation des résultats d'analyse. Durant son mandat de présidente de l'Ontario Society of Clinical Chemists, Dre Collier a participé à l'élaboration d'un document OSCC Clinical Laboratory Practice sur la détermination du taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR), et a, par la suite, été invitée à participer aux travaux de la Société canadienne de néphrologie sur l'élaboration de lignes directrices pour le suivi des patients en insuffisance rénale. Dr Collier a été membre durant deux mandats du comité de chimie générale du Ontario's Quality Management Program-Laboratory Services (OMA) et a récemment été nommée présidente de la section Upstate New York de l'Association américaine de chimie clinique (AACC).

#### **Résumé de la présentation**

La détermination de la variation biologique devrait faire partie intégrante de toute évaluation de méthode. Basées sur les données de la variation biologique, plusieurs résultats de nos laboratoires de routine peuvent être mal interprétés s'ils le sont sur la seule base des valeurs de référence populationnelles. Les cliniciens ont besoin d'être informés sur ce que représente une variation significative d'un résultat et sur l'intervalle de confiance à 95 % de tout résultat rapporté. Les laboratoires doivent aller plus loin dans l'interprétation des résultats en fournissant aux cliniciens toute l'information et la formation nécessaires de manière à rendre tous les résultats le plus utiles possibles.

## Compte rendu de la présentation

Yves Legault, biochimiste clinique, CSSS du Sud de Lanaudière

Afin d'être en mesure de les interpréter, les résultats d'analyses sont généralement comparés à des valeurs de référence, des seuils décisionnels ou, pour un même individu, aux résultats précédents. Cette interprétation devrait tenir compte non seulement de l'imprécision analytique (CVa) mais également de la variation biologique. Lorsque le coefficient de variation (CV) de la variation biologique intra-individuelle (CVi) est très inférieur au CV de la variation biologique inter-individuelle (CVg), le paramètre en cause démontre alors une « individualité » importante. En pareil cas, comparer un résultat à des valeurs de référence établies pour l'ensemble des individus peut masquer un changement significatif.

Callum G. Fraser dans son livre « Biological variation : From principles to practice » (AACC Press, 2001) suggère que les valeurs de référence sont peu utiles lorsque l'index d'individualité (II) est inférieur à 0,6. Par contre, elles seraient le plus utiles lorsque l'II est supérieur à 1,4 ( $II = [CVa^2 + CVi^2]^{1/2}/CVg$ ). Pour certains paramètres, la stratification en fonction de l'âge et/ou du sexe peut permettre d'augmenter l'II. À titre d'exemple, l'II de la créatinine urinaire est de 0,46 pour l'ensemble des individus mais de 1,42 ou de 1,83 en ne considérant, respectivement, que les femmes ou les hommes. La majorité des paramètres analytiques ont un II inférieur à 1,4 alors que plusieurs de ceux-ci n'ont même pas un II supérieur à 0,6. C'est donc dire que pour la plupart des paramètres analytiques, l'utilisation des valeurs de référence serait inappropriée.

La reconnaissance d'une différence significative entre deux résultats peut cependant amener un élément de solution lorsque l'utilisation des valeurs de référence est inappropriée. Le seuil, en %, à partir duquel une différence devient significative, ou CD pour « critical difference » ou, selon Fraser, RCV pour « real change value », se calcule de la façon suivante :  $CD_{95} = 2^{1/2} * Z * (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$  ou  $Z = 1,96$  pour un intervalle de confiance à 95 %. Ainsi, des changements supérieurs à 18 %, 40 % ou 64 % sont significatifs pour le cholestérol, l'APS et la CK respectivement. Une augmentation du CVa augmentera le CD, plus particulièrement pour les paramètres ayant un faible CVi. Chez les individus très malades, un CVi plus important pourrait aussi augmenter le CD. Cependant, pour la majorité des paramètres, il n'y aurait pas de variation importante du CVi en fonction des maladies (Ricòs C et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem* 2007;44 :343-52). Lorsque les systèmes informatiques de laboratoire le permettent, il y a donc avantage à indiquer sur les rapports si la variation d'un résultat par rapport au résultat précédent est significative ou non en tenant compte du calcul du CD.

## RÉSUMÉS DES PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE

### 1. Dosage de la testostérone totale par LC/MS/MS

Guy D. Fink<sup>1</sup>, Marie Thérèse Berthier<sup>2,3</sup>, Denis Cyr<sup>3</sup>, Régen Drouin<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Département de biochimie clinique, CHUS; <sup>2</sup>Résidente en biochimie clinique, Hôpital Maisonneuve-Rosemont; <sup>3</sup>Service de génétique médicale, CHUS.

**But** : Les méthodes immunologiques sont largement utilisées pour la mesure de la testostérone totale (Tt) sérique mais souffrent de problèmes d'interférences, de manque de spécificité et de précision, et ce, particulièrement aux concentrations basses comme celles mesurées chez les femmes et les enfants. Une méthode simple a été développée à l'aide d'un chromatographe en phase liquide couplé à un spectromètre de masse en tandem (LC/MS/MS) afin de préciser et confirmer à l'occasion des résultats issus d'un dosage immunologique.

**Méthode** : À partir d'un spécimen sérique de 200 µL, on ajoute 25 µL de standard interne (testostérone-*d*<sub>3</sub> ou Td<sub>3</sub>). Après une période d'équilibration de 30 min, une extraction liquide-liquide est effectuée à l'aide de 3 mL de méthyl-tertio butyl éther (MTBE). La phase organique séchée est reconstituée dans 100 µL de phase mobile filtrée. Un volume de 75 µL est injecté dans le LC/MS/MS de type triple quadripôle avec source d'ionisation par électrovaporisation positive (Quattro-micro, Waters Micromass). Des ions parents et des ions filles sont utilisés pour l'identification et la quantification (mode MRM, multiple-reaction-monitoring), *m/z* 289 → 97 et *m/z* 292 → 97 de Tt et Td<sub>3</sub> respectivement. La chromatographie en phase liquide est réalisée à l'aide d'une colonne C18, 4 x 100 mm, 5 µm, avec un gradient de phases mobiles de 65 % méthanol-35 % eau (0,1 % acide formique-2 mM acétate d'ammonium) à 95 % méthanol-5 % eau. Le temps de préparation est de 60 min pour 24 échantillons et le temps d'analyse sur le LC/MS/MS est de 6 min/échantillon.

**Résultats** : Une évaluation préliminaire de la performance démontre une bonne corrélation Immulite 2000 vs LC/MS/MS ( $y = 1,0051x - 1,2493$ ,  $r^2 = 0,9651$ ), une sensibilité fonctionnelle de 0,15 nmol/L et une linéarité entre 0,34 et 86 nmol/L ( $r = 0,997$ ). L'étude comparative ( $n = 36$ ) démontre une corrélation moyenne ( $r^2 = 0,602$ ) pour les valeurs basses ( $< 5$  nmol/L).

**Conclusion** : Cette méthode offre une sensibilité et une spécificité requise pour secondar les dosages immunologiques. Notre but est maintenant d'accroître l'ionisation positive de la Tt en oxydant cette dernière et ainsi pouvoir augmenter la sensibilité fonctionnelle du test à une concentration avoisinant 0,05 nmol/L. Une telle méthode validée, démontrant un CV inférieur aux méthodes actuelles pour des faibles concentrations, serait d'une grande utilité clinique.

### 2. Évaluation de l'Urisys 1100 pour la lecture des bandelettes urinaires en analyse hors laboratoire

Dominique Guérette<sup>1,2</sup>, Marie-Ève Habel<sup>2</sup>, M'Bark Sadouk<sup>2</sup>, Hélène Leblanc<sup>1</sup>, Lyne Labrecque<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil; <sup>2</sup>CHUM-Hôpital Saint-Luc, Montréal.

**Introduction** : La lecture des bandelettes urinaires est majoritairement faite par un analyseur en laboratoire, mais certaines unités de soins ont recours à la lecture visuelle, faisant alors de cette lecture une analyse hors laboratoire. La valeur de certains paramètres détectés par ces bandelettes peut entraîner le début d'un traitement comme dans le cas des infections urinaires.

**Objectif** : Ce projet présente une étude de corrélation de la lecture des bandelettes urinaires, entre la mesure visuelle ou celle avec les appareils du laboratoire par rapport à un lecteur portable (Urisys 1100, Roche). Les résultats permettront par la suite de cibler les besoins pour l'utilisation de l'Urisys 1100 dans certaines unités de soins.

**Méthode** : Des échantillons d'urine ont été analysés visuellement par deux opérateurs, par l'Urisys 1100 et/ou par l'appareil du laboratoire. L'étude a été réalisée sur des séries distinctes de spécimens par l'Urisys 2400 au CHUM-Hôpital Saint-Luc ( $n = 71$ ) et par l'Urichem 1000 à l'Hôpital Pierre-Boucher ( $n = 120$ ), dont 60 ont aussi été lues visuellement par deux opérateurs.

**Résultats** : Le lecteur portable Urisys 1100 montre une bonne concordance avec les appareils du laboratoire pour des paramètres régulièrement utilisés (leucocytes, nitrites) pour le diagnostic des infections urinaires ainsi que pour les autres paramètres d'utilité clinique. L'étude démontre qu'il existe une variabilité importante entre les opérateurs ainsi qu'une tendance à la détection de faux positifs lorsque les bandelettes sont lues visuellement. Cette différence pourrait avoir un impact clinique.

**Conclusion** : L'étude de corrélation démontre que le lecteur portable (Urisys 1100, Roche) de bandelettes urinaires est adéquat. Cet appareil pourrait être utilisé dans certaines unités de soins telles que l'urgence, les cliniques d'obstétrique et d'urologie ainsi que dans certains sites distants (CLSC et centres d'hébergement). Il permettrait la standardisation des résultats, un meilleur suivi des contrôles de qualité et des résultats des patients ainsi qu'une supervision de l'utilisation des bandelettes urinaires.

### Prix de la participation.

### 3. Outil de dépistage des défauts de signalisation par les récepteurs Toll-like

Marie-Claire Bélanger<sup>1,2</sup>, Sylvie St-Amour<sup>2</sup>, Françoise Le Deist<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Département de biochimie, CHUM Notre-Dame, Université de Montréal; <sup>2</sup>Département de microbiologie et d'immunologie, CHU Ste-Justine, Université de Montréal.

**But de l'étude** : La signalisation des récepteurs Toll (Toll like receptors, TLRs) passe par une voie impliquant, entre autres, IRAK-4 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 4). Il existe 10 récepteurs TLRs humains, qui passent par IRAK-4. Il est connu que lorsqu'il y a un déficit touchant cette signalisation, les patients sont prédisposés à une maladie invasive causée par des bactéries pyogènes (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*). IRAK-4 est indispensable à l'induction de la sécrétion des

cytokines proinflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 par des agonistes des récepteurs Toll-like (TLR1/2, TLR4, TLR5, TLR2/6 et TLR9) présents sur les parois des bactéries pyogènes. Il est possible de dépister ces défauts de signalisation des TLRs par une méthode détectant le clivage de la L-sélectine (CD62L) sur les neutrophiles induits par les agonistes des TLRs. En effet, les neutrophiles des patients atteints d'un déficit immunitaire lié à un défaut de signalisation des TLRs présentent un défaut de clivage de CD62L après activation par les agonistes des TLRs.

**Méthode** : 3 mL de sang hépariné sont obtenus de sujets contrôles et sont incubés avec ou sans agonistes des TLRs pendant 30 min à 37°C. L'expression du CD62L est évaluée en cytofluorométrie grâce à un anticorps monoclonal spécifique couplé à la fluorescéine et est exprimée en intensité moyenne de fluorescence.

**Résultats** : Chez les sujets contrôles testés, le niveau d'expression de CD62L à la membrane des granulocytes diminue après activation par des agonistes des TLRs. Cette diminution d'expression d'environ 75 % reflète le clivage de CD62L et est comparable à celle observée après activation par un ester de phorbol (PMA), activateur indépendant des TLRs

**Conclusion** : Cette méthode de dépistage des déficits immunitaires liés à un défaut de signalisation des TLRs est simple, rapide et peu coûteuse. De plus, le volume sanguin nécessaire est adapté au milieu pédiatrique. Au total, cet outil de dépistage peut être très utile à l'immunologue pédiatre confronté à des patients souffrant d'infections invasives pyogènes.

#### **4. Optimisation de la détection des immunoglobulines D (IgD) par immunodiffusion radiale**

**Karim Benkirane**<sup>1</sup> et **Jean-Pierre Émond**<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Département de biochimie, Hôpital Sainte-Justine; <sup>2</sup>Hôpital Notre-Dame du CHUM.

**But** : L'immunodiffusion radiale (IDR) simple de Mancini (anneaux de précipitation) est à ce jour la méthode usuelle afin de détecter et de quantifier les IgD et certaines protéines sériques de faible concentration. Le dosage quantitatif de l'IgD permet le diagnostic et le suivi de gammopathies monoclonales et du syndrome d'hyper IgD. Toutefois, la technique est limitée par son incapacité à pouvoir discriminer un patient ayant une forte concentration d'antigène (Ag), tel que dans le cas d'un myélome à IgD, de celui ayant un faible niveau d'Ag. Dans ces deux situations, il y a absence d'anneau de précipitation caractéristique de la zone d'équivalence. La connaissance des autres données biologiques pertinentes permet de détecter le défaut de performance associé à la technique d'IDR. Nous avons cherché à optimiser la méthode actuelle afin d'éliminer ce type de réaction faussement négative.

**Méthode** : Deux stratégies ont été développées. La première est caractérisée par une méthode d'ajout et la seconde, par une approche d'immuno-inhibition. Dans la première stratégie, l'ajout d'une quantité fixe d'un

standard d'IgD permet maintenant de révéler un anneau de précipitation chez les patients ayant un niveau faible en IgD, mais pas chez les patients ayant un excès d'IgD (prozone). Chez ces derniers, une approche par dilution successive d'échantillon permet de déterminer quantitativement le niveau d'Ag présent. Dans la seconde, l'approche par immuno-inhibition consiste à ajouter stratégiquement des puits de contrôle sur la plaque dans lesquels on ajoute un échantillon ou un standard à concentration connue en IgD. La diffusion de l'IgD d'un échantillon à forte concentration, non détectable avec l'application usuelle, s'entrecroise avec celle de l'IgD du puits de contrôle. Cet entrecroisement provoque une immuno-inhibition se traduisant par la perte d'une section de l'anneau de précipitation autour du puits de contrôle.

**Résultats** : Par ces deux approches, des concentrations d'IgD aussi hautes que 78 000 kU/L peuvent être positivement détectées.

**Conclusion** : Ces deux approches permettent de corriger une lacune majeure de la méthode IDR.

**Prix de la seconde meilleure affiche.**

#### **5. Interprétation du dosage des chaînes légères libres sériques : influence de facteurs cliniques et biochimiques**

**Jean-Pierre Émond**<sup>1</sup>, **Stephen Harding**<sup>2</sup> et **Mélanie Giroux**<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Département de biochimie, Hôpital Notre-Dame du CHUM, Montréal; <sup>2</sup>The Binding Site Ltd, Birmingham, Angleterre; <sup>3</sup>San Diego, Californie, É-U.

L'investigation biochimique des gammopathies monoclonales repose traditionnellement sur l'électrophorèse et l'immunofixation des protéines sériques et urinaires. Le dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) est désormais disponible. L'interprétation de ces résultats requiert une juste interprétation.

D'une part, nous illustrons que la diminution de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des niveaux sériques des CLL jusqu'à au moins 20x les niveaux supérieurs de référence.

Dans un second volet, nous démontrons l'effet de l'hypergammaglobulinémie polyclonale sur l'élévation des niveaux de CLL. Cet effet n'est pas systématique mais semble modulé par l'importance de l'hypergammaglobulinémie polyclonale. Une étude différentielle de l'hyper-IgG et IgA polyclonale révèle que l'hyper-IgA polyclonale peut également augmenter les niveaux de CLL.

En dernier volet, nous montrons que le dosage néphélométrique des CLL présente occasionnellement une discordance marquée avec la mesure du pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques, discordance pouvant atteindre jusqu'à 13x. La polymérisation de chaînes légères libres ayant déjà été rapportée, nous avons cherché à établir un lien entre ce phénomène physico-chimique et la surévaluation de la mesure. Une étude de quelques-uns de ces sérums par SDS-PAGE et immunobuvardage Western a démontré la présence d'agrégats de CLL. Deux cas (1 kappa libre, 1 lambda libre) ont démontré la présence de multiples complexes

pouvant atteindre plus de 200 000 Da. Les conséquences cliniques peuvent être importantes.

En conclusion, divers facteurs peuvent influencer très significativement la recherche et la mesure des CLL. La connaissance de l'effet de conditions cliniques telles que l'insuffisance rénale et l'inflammation chronique est primordiale. Le dosage de la créatinine devrait être ajouté au rapport. Le rapport kappa/lambda s'avère un meilleur indicateur dans ces situations. La polymérisation des CLL pourrait expliquer des résultats discordants entre le dosage néphélométrique et l'électrophorèse. Il nous apparaît évident qu'une interprétation fournie par un professionnel compétent devrait accompagner les rapports d'examen de CLL.

## **6. L'interféron $\beta$ augmente le niveau sérique de ferritine chez les hommes atteints de la forme cyclique de la sclérose en plaques (RRMS)**

Jean-Pierre Émond<sup>1</sup>, Sandra Tremblay<sup>2</sup>, Éleine Roger<sup>2</sup> et Pierre Duquette<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Département de biochimie et <sup>2</sup>Sciences neurologiques, Hôpital Notre-Dame du CHUM.

**Objectif** : L'interféron  $\beta$  (IF- $\beta$ ) est un traitement standard de la sclérose en plaques (SEP). Il contribuerait à diminuer la composante inflammatoire des lésions de la maladie. Notre étude pilote vise à évaluer l'effet du traitement à l'IF- $\beta$  sur le niveau sérique de la ferritine chez des patients des deux sexes atteints de la forme cyclique de SEP.

**Bases** : La réponse à l'IF- $\beta$  chez les patients souffrant d'hépatite serait liée à des niveaux sériques élevés en ferritine. L'interféron aurait un effet sur la synthèse de la ferritine ainsi que sur la réaction de phase aiguë. Une augmentation de la ferritine pourrait protéger l'organisme contre un dommage oxydatif ou inhiber l'immunité à médiation cellulaire. On peut penser qu'un dommage oxydatif pourrait être impliqué dans la formation des lésions de l'axone dans la SEP.

**Méthodes** : Pour explorer cette hypothèse, nous avons étudié et comparé 40 patients souffrant de la forme cyclique de SEP répartis en deux groupes de 20 patients apparentés pour l'âge, le sexe et le temps de saignement, avec ou sans traitement à l'IF- $\beta$ . L'âge moyen était de 38 ans pour les femmes et de 43 pour les hommes.

**Résultats** : Des niveaux élevés de ferritine ont été observés chez 30 % (3/10) des femmes non traitées et 20 % (2/10) des femmes traitées. Aucun effet significatif n'a été observé sur le niveau moyen de ferritine et de CRP. Par contre, chez les hommes, nous avons observé une élévation de la ferritine chez 50 % (5/10) des hommes traités à l'IF- $\beta$  contre aucune dans le groupe comparatif. La comparaison inter-groupes d'hommes a révélé une ferritinémie moyenne de 3x supérieure chez le groupe traité ( $p = 0,0003$ ). Cette augmentation ne semble pas être expliquée par une inflammation puisque les niveaux de CRP sont normaux chez ce groupe. Le faible nombre de patients ne nous permet pas d'établir une corrélation entre les niveaux de ferritine et la réponse clinique au traitement à l'IF- $\beta$ .

**Conclusion** : En dépit d'études supplémentaires requises, il nous apparaît qu'une augmentation des niveaux de ferritine sérique chez les hommes traités à l'IF- $\beta$  pourrait en partie expliquer les bénéfices associés au traitement à l'IF- $\beta$  dans la SEP.

## **7. Mise au point d'un essai enzymatique simple pour quantifier l'activité de la thiopurine méthyltransférase**

Nadheige Lochard, Noémie Desjardins, Christiane Drouin, Ernest G. Seidman et Yves Théorêt. Départements de biochimie et de pharmacologie, CHU Sainte-Justine et département de pédiatrie, Mc Gill University Health Center.

**Introduction** : L'azathioprine (AZA) et le 6-mercaptopurine (6-MP) sont fréquemment utilisés pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant et pour réduire la réponse immunitaire dans les maladies inflammatoires de l'intestin, de l'hépatite auto-immune ou suite à une transplantation solide. Plusieurs étapes enzymatiques interviennent dans la biotransformation de ces médicaments en métabolites actifs tels que les nucléotides de la 6-thioguanine (6-TG) et du 6-méthylmercaptopurine. Le polymorphisme génétique de certaines de ces enzymes dont la thiopurine méthyltransférase (TPMT) est à l'origine d'importantes variabilités inter-individuelles. Même s'il existe une bonne corrélation entre le génotype et l'activité de la TPMT, cette activité pourrait néanmoins être mésestimée en présence d'une variabilité ethnique, d'une induction ou d'une inhibition enzymatique ou d'un polymorphisme inconnu du gène de la TPMT. Ce faisant, il pourrait s'en suivre une déviation dans la formation des divers métabolites, qui affecterait l'efficacité et la toxicité des thiopurines. Il importe donc de déterminer préalablement au traitement et au cours de celui-ci l'activité de la TPMT.

**Objectif** : Mettre au point un essai simple et spécifique qui permettrait de quantifier l'activité de la TPMT.

**Méthode** : L'essai repose sur la méthylation du 6-TG en 6-méthylTG (une substance fluorescente qui n'est pas présente de manière endogène ou en quantité significative chez les patients traités à l'AZA ou au 6-MP) par la TPMT présente dans un lysat d'érythrocytes. Suite à l'incubation du lysat d'érythrocytes (1 h à 37°C) en présence de 6-TG et de S-adénosyl-L-méthionine, la réaction est arrêtée et un aliquot du surnageant est injecté sur un système de chromatographie liquide à haute performance et la 6-méthylTG est quantifiée par fluorimétrie (Ex : 310; Em : 390).

**Résultats** : L'activité de la TPMT a été mesurée chez un nombre limité de patients et montre que les homozygotes sauvages ont une activité enzymatique plus élevée que les hétérozygotes (25-28 vs 10-16 nmol 6-méthylTG/gHb/h).

**Conclusion** : L'activité de la TPMT sera déterminée chez un plus grand nombre de patients nous permettant ainsi de construire un histogramme propre à notre population pédiatrique et d'individualiser la dose d'AZA ou de 6-MP.

## 8. Recherche de mutations des gènes *BRCA-1* et *BRCA-2* dans des tissus fixés enrobés en paraffine

Serge Nolet<sup>1,2</sup>, Isabelle Gorska<sup>1,2</sup>, Guylaine Proulx<sup>1</sup>, Louis Gaboury<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Département de pathologie; <sup>2</sup>Service de médecine génique, CHUM, Montréal, Québec, Canada.

**Introduction** : Le cancer du sein et/ou des ovaires de type familial implique la transmission génétique de mutations pathogènes dans des gènes associés au processus de tumorigenèse. Les gènes *BRCA-1* et *BRCA-2* seraient impliqués dans plus de 80 % des cas de cancer du sein et/ou des ovaires de type familial. L'homogénéité de la population canadienne française découle de l'origine d'ancêtres communs et se reflète par une fréquence accrue de certaines mutations dites fondatrices. La recherche de ces mutations chez les membres d'une famille commence habituellement par un individu atteint de la maladie. Une fois la mutation identifiée et caractérisée, nous pouvons offrir un test prédictif aux autres membres de la famille. Un problème se pose lorsque tous les membres atteints sont décédés car un résultat négatif chez un individu non atteint soulève la possibilité d'une autre mutation non incluse dans l'analyse, ou encore de l'atteinte d'un autre gène. Le but de cette étude est d'analyser les mutations des gènes *BRCA-1* et *-2* à partir d'ADN extrait de tissus enrobés en paraffine.

**Méthodes** : Un panel de 9 mutations comprenant les mutations les plus fréquentes dans la population canadienne française a été choisi pour analyse. L'ADN est extrait à partir de tissus enrobés dans des blocs de paraffine provenant de 26 patients. Après amplification par PCR avec des amorces spécifiques à chacune des mutations, les amplicons sont analysés par séquence nucléotidique.

**Résultats** : Nous avons pu identifier une mutation chez 11 des 26 patients analysés, 7 dans le gène *BRCA-1* et 4 dans le gène *BRCA-2*. Les 15 autres patients ne présentaient aucune des 9 mutations analysées.

**Conclusion** : La découverte d'une mutation dans les gènes *BRCA-1* et *BRCA-2* chez une famille atteinte du cancer du sein et/ou des ovaires familial permet d'offrir un test prédictif aux membres non atteints de la famille. Les porteurs asymptomatiques à risque de développer un cancer du sein et/ou des ovaires pourront être inclus dans un programme de surveillance.

**Prix de la meilleure affiche.**

## 9. Effet du genre et de l'âge sur les concentrations intra-érythrocytaires des métabolites des thiopurines chez les enfants avec maladie inflammatoire de l'intestin

Karim Benkirane, Rocio Sanchez, Stéphanie Lamothe, Noémie Desjardins, Daniel Sinnett, Ernest G. Seidman, Yves Théorêt. Départements de biochimie, pédiatrie et pharmacologie, CHU Ste-Justine et département de pédiatrie, McGill University Health Center.

**Introduction** : La dernière décennie a vu une utilisation marquée des thiopurines telles que le 6-mercaptopurine (6-MP) et l'azathioprine (AZA) dans le traitement des

maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Nos études en milieu pédiatrique ont révélé que l'efficacité et la toxicité de ces agents étaient en relation directe avec les concentrations intra-érythrocytaires de métabolites tels que les nucléotides de la 6-thioguanine (6-TGN) et du 6-méthylmercaptapurine (6-MMP). Le niveau de ces métabolites est tributaire de l'activité de la thiopurine méthyltransférase (enzyme associée à un polymorphisme génétique et responsable de la méthylation des thiopurines), mais d'autres facteurs pourraient être impliqués.

**Objectifs** : Évaluer les effets du genre et de l'âge sur les niveaux de 6-TGN et de 6-MMP chez les enfants avec MII.

**Méthodes** : Une cohorte de 774 patients pédiatriques avec MII et traités avec 6-MP ou AZA a été étudiée. Les garçons (G) et les filles (F) ont été subdivisés en groupes pré-pubères et post-pubères (l'âge de puberté ayant été arbitrairement fixé à 12 ans pour les F et à 14 ans pour les G), qui tenaient également compte des polymorphismes G462A et A719G de la TPMT (détectés par PCR/ASO). Les niveaux intra-érythrocytaires de 6-TGN et de 6-MMP ont été mesurés par HPLC.

**Résultats** : Aucune différence n'a été observée dans les concentrations de 6-TGN entre les G et les F TPMT homozygotes sauvages quelque soit l'âge. Toutefois, les G post-pubères avaient des niveaux de 6-MMP et des ratios 6-MMP/6TG plus faibles que les F post-pubères. Tel qu'attendu, les concentrations de 6-TGN et de 6-MMP étaient respectivement plus élevées et plus basses chez les patients hétérozygotes pour la TPMT, mais aucune différence n'a pu être observée en regard du genre ou de l'âge.

**Conclusions** : Ces données suggèrent l'existence d'une différence dans la dose de thiopurine administrée (les F recevraient une dose plus élevée que les G) ou dans le métabolisme des thiopurines (le processus de méthylation serait plus important chez les F que chez les G), qui serait tributaire à la fois du genre et de l'âge de l'enfant.

**PRIX DES ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE DU QUÉBEC  
2006**



La Société québécoise de biologie clinique a remis, lors de son 28<sup>e</sup> congrès annuel, un prix pour le meilleur texte publié dans son journal scientifique, les Annales de biologie clinique du Québec, au cours de l'année 2006. Ce prix est accompagné d'une bourse de 750 \$.

Le jury d'attribution du prix était composé cette année de : Gino Brochu, Jean-Marc Gagné et Jean-François Racine.

***FÉLICITATIONS À LA RÉCIPiendaIRE***

**Luce Boulanger**

Biochimiste clinique, Hôpital Saint-Luc du CHUM

pour son texte intitulé :

**« La chromogranine A, marqueur des tumeurs neuroendocrines »**  
Annales de biologie clinique du Québec, volume 43, no. 1, avril 2006, p. 9-17

**LA SOCIÉTÉ QUÉBÉCOISE DE BIOLOGIE CLINIQUE  
ET  
LE COMITÉ ORGANISATEUR DU CONGRÈS 2007  
REMERCIENT SINCÈREMENT  
LES COMMANDITAIRES  
ET  
LES CONGRESSISTES.**

**PROCHAIN RENDEZ-VOUS  
CHÂTEAU BROMONT  
DU  
1<sup>ER</sup> AU 4 OCTOBRE 2008  
POUR LA 29<sup>E</sup> ÉDITION  
DU  
CONGRÈS ANNUEL DE LA SQBC.**