

Congrès annuel SQBC 2016 - Affiches

Comment se caractérise la pharmacovigilance thérapeutique de l'adalimumab dans le réseau public au Québec ?

Robert Robitaille¹, Louis-Charles Rioux² et Gilles Jobin².

1. Service des laboratoires de la biochimie.
2. Service de gastroentérologie, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec, H1T2M4.

[\(version pdf\)](#)

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) peuvent être traitées avec l'adalimumab (ADA), un anticorps se fixant à la cytokine TNF- α . La pharmacovigilance thérapeutique (TDM) de l'ADA et la détection des anticorps anti-ADA s'avèrent être des outils indispensables au suivi des traitements.

Objectifs : Décrire l'utilisation du TDM de l'ADA dans le réseau public au Québec et décrire l'offre de service des laboratoires de la biochimie de l'HMR.

Méthode : Exploration des données du système d'information pour les laboratoires pour la période du 1er janvier 2016 au 30 juin 2016.

Résultats et discussion : Durant cette période, les analyses ont été effectuées en moyenne aux 14 jours. Quatre-vingt-cinq analyses d'ADA ont été réalisées pour des patients provenant de 6 régions sociosanitaires (2, 6, 8, 12, 14 et 16). Les 4 plus grands demandeurs sont dans l'ordre : Montréal (n=38), avec 71% des requêtes provenant de l'HMR, Chaudière-Apaches (n=17), Montérégie (n=16) et Lanaudière (n=12). La pathologie est indiquée sur 56 requêtes et l'ADA est utilisé plus fréquemment pour traiter la maladie de Crohn (n=49) que la colite ulcéreuse (n=7). Sur les 36 requêtes qui incluent des informations sur la dose, on remarque que la dose de 40 mg est la plus fréquemment utilisée (n=34). Sur les 32 requêtes renfermant l'information, on constate que 37.5% des patients reçoivent un traitement immunomodulateur en surplus (n=12). La raison du TDM est indiquée sur 46 requêtes et la perte de réponse au traitement motive principalement l'utilisation du TDM (n=20). La concentration moyenne d'ADA en post-induction du traitement est de 15.4 $\mu\text{g/mL}$ (n=6); de 13.0 $\mu\text{g/mL}$ lors d'un suivi aléatoire du traitement (n=13); de 9.3 $\mu\text{g/mL}$ lors d'une non-réponse (n=7) et de 8.4 $\mu\text{g/mL}$ lors de la perte de réponse au traitement (n=20).

Conclusion : Ces résultats confirment la pertinence de l'utilisation du TDM de l'ADA dans le suivi des traitements des MII. Ces données pourraient permettre l'élaboration d'un guide de pratique sur le TDM de l'ADA.

Évaluation de l'analyseur portatif EPOC pour l'analyse de gaz

sanguin en ADBD en cours de transplantation pulmonaire

Paul Tan, Artak Tadevosyan, David Surprenant et Lyne Labrecque¹

1. CHUM-Hôpital Saint-Luc, Département de biochimie, Montréal, Québec, Canada

[\(version pdf\)](#)

Objectif : Une analyse rapide des gaz sanguins est requise pour évaluer la fonction cardio-respiratoire du patient en cours de transplantation pulmonaire, une étude de la qualité de l'acte complétée par le département d'anesthésiologie. Le temps de réponse entre l'envoi de l'échantillon sanguin au laboratoire central et la transmission des résultats est suffisamment long pour causer une préoccupation sur l'état immédiat du patient. L'EPOC est un analyseur portatif qui permet une mesure rapide des gaz sanguins, des électrolytes, des métabolites et de l'hématocrite au chevet du patient. Le but de l'étude était d'évaluer la performance analytique de l'EPOC, comparativement aux analyseurs de gaz sanguins du laboratoire.

Méthodes : Les échantillons sanguins (veineux et artériel) ont été obtenus du laboratoire de biochimie de l'hôpital Saint-Luc (HSL; n = 36), Notre-Dame (HND; n = 5) ou Hôtel-Dieu (n = 14). Une corrélation des résultats de gaz sanguin (pH, pCO₂ et pO₂), d'électrolytes, de métabolites et d'hématocrite a été effectuée entre l'EPOC (Alere) et les analyseurs CCX (Nova) et ABL825 (Radiometer). L'ensemble des paramètres disponibles sur l'EPOC ont été analysés, mais seuls les résultats de gaz sanguin sont présentés pour les besoins en transplantation pulmonaire. Chaque échantillon a d'abord été analysé sur l'EPOC, suivi du CCX ou de l'ABL825, dans un intervalle d'injection de moins de 2 minutes entre les appareils. Un coefficient de corrélation a été calculé pour chaque paramètre entre l'EPOC et le CCX ou l'ABL825.

Résultats : Une relation linéaire a été observée pour les valeurs de pH (r = 0,9870) et de pO₂ (r = 0,9907) entre l'EPOC et le CCX de HSL. Cependant, une augmentation moyenne de 20% des valeurs de pCO₂ (r = 0,9428) a été notée pour l'EPOC versus le CCX. Ces résultats ont mené à des études supplémentaires de corrélation sur les deux autres sites du CHUM. Une corrélation acceptable a été observée pour les valeurs de pH (r = 0,9335) et de pO₂ (r = 0,9985) entre l'EPOC et le CCX de HND. Une fois de plus, une augmentation moyenne de 20% des valeurs de pCO₂ (r = 0,9809) a été constatée pour l'EPOC versus le CCX. Un bon coefficient de corrélation a été observée pour les valeurs de pH (r = 0,9928), de pCO₂ (r = 0,9917) et de pO₂ (r = 0,9989) entre l'EPOC et l'ABL825.

Discussion : Un biais de 20% existe entre l'EPOC et le CCX et ce dernier est similaire à ce qui est connu dans la littérature. Par contre, ce biais est négligeable avec l'ABL825. L'équipe de chirurgiens thoraciques de l'HND (où se pratique les transplantations pulmonaires) a été informée de ce biais et approuve l'utilisation de l'EPOC.

Conclusion : L'utilisation de l'appareil portatif EPOC permet l'obtention rapide d'un résultat de gaz sanguin en comparaison au CCX et à l'ABL825. Toutefois, une différence non négligeable existe entre les valeurs de pCO₂ rapportées par l'EPOC et le CCX, biais dont doit être informé les cliniciens.

L'utilisation de la saturation relative dans l'investigation des lithiases urinaires finalement à l'ère de l'informatique

Geneviève Plante¹, Denis Ouimet² et [Robert Robitaille](#)¹.

1. Service des laboratoires de la biochimie.
2. Service de néphrologie, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec, H1T2M4.

[\(version pdf\)](#)

Les lithiase urinaires, communément appelés « pierres aux reins », sont des cristaux durs qui se forment dans les reins et peuvent entraîner de vives douleurs. Un des outils utilisés dans l'investigation et le suivi du traitement est la mesure des principaux constituants des lithiases et la détermination de la saturation relative de l'urine à partir de nomogrammes développés dans les années 1970.

Objectifs : Développer des équations mathématiques pouvant être programmées dans le système d'information de laboratoire (SIL) afin de remplacer l'utilisation des nomogrammes pour estimer la saturation relative de l'urine. Comparer les résultats issus des équations mathématiques et des nomogrammes. Évaluer le gain de performance associé à l'utilisation des équations mathématiques.

Méthode : Les données de la saturation relative dérivée des nomogrammes et des paramètres acide urique, ammoniacque calcium, citrate, cystine, magnésium, oxalate, pH et phosphate ont été extraites du SIL. Les équations mathématiques ont été dérivées à partir des droites sur les nomogrammes de saturation relative et ont été validées à l'aide des données recueillies du SIL pour les différents paramètres. La comparaison a été effectuée par une régression de Deming.

Résultats et discussion : Cinq équations mathématiques ont été dérivées pour calculer la saturation relative en calcium-oxalate, calcium-phosphate, magnésium-ammoniacque-phosphate, acide urique et cystine. Le coefficient de corrélation (R²) obtenu pour chacune des 5 équations se situait entre 0.97 et 0.99. Conclusion : Ces équations peuvent être intégrées directement dans le SIL et peuvent remplacer avantageusement l'utilisation des nomogrammes pour le calcul de la saturation relative dans l'investigation et le traitement des lithiases urinaires.

Dispositif de Diagnostic In Vitro (DDIV) pour la Mesure de l'Activité des Cellules NK (NKA) – Une Méthode Simple et Rapide pour l'Évaluation de la NKA en laboratoire clinique.

Geneviève Plante et Mathieu Provençal¹

1. CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Département de biochimie, 5415, boul. de l'Assomption, Montréal, Québec, H1T2M4.

[\(version pdf\)](#)

Introduction : Il est reconnu depuis plusieurs décennies, que l'activité des cellules NK (NKA) est plus faible chez les patients avec divers types de cancers que chez des patients contrôlés. Jusqu'à présent, la NKA était mesurée à l'aide de ^{51}Cr ou d'essais de cytotoxicité par immunofluorescence, via des processus longs et laborieux.

Objectif : Le but de ce projet était de tester une nouvelle méthode analytique pour la mesure de NKA (NK Vue®; ATGen Canada). Par cette méthode, des tubes de prélèvement contenant une formule exclusive permettent l'activation des cellules NK dans le sang total. La NKA peut ensuite être déterminée par ELISA en mesurant la quantité d'interféron-gamma libérés dans le plasma après activation.

Méthodes : Le sang a été prélevé chez des donneurs sains, les cellules NK ont été activées, et la NKA évaluée en utilisant NK Vue® selon les recommandations du fabricant. La reproductibilité de l'essai, la stabilité de l'échantillon, et la précision du test quantitatif ELISA ont été évalués. Les variations intra- et inter-individuelles ont également été sommairement étudiées.

Résultats : Les échantillons de plasma sont stables au moins 6 mois à -80°C ($p = 0,98$) et la mesure de l'interféron-gamma est reproductible (précision de 6% inter-essai). Les valeurs de NKA et de NKA par cellule NK (évaluée par cytométrie en flux) sont cohérentes pour les échantillons de mêmes patients prélevés sur trois jours différents. Les données obtenues de 40 adultes en santé ont été utilisées pour établir un intervalle de référence potentielle pour la NKA.

Discussion et conclusion : Les tubes NK Vue® se révèlent être un moyen facile et efficace pour activer les cellules NK et le test ELISA offre une méthode hautement reproductible. Les échantillons obtenus avec ce dispositif de diagnostic in vitro étaient stables pendant un minimum de 6 mois congelés. Une plage de référence préliminaire de NKA dans la population canadienne normale a été obtenue et pourrait se révéler utile dans l'évaluation des patients. Des études supplémentaires sont nécessaires pour optimiser la partie ELISA du test sur différentes plates-formes automatisées.

Application de la métabolomique dans le suivi de la transplantation rénale

Éric Bonneau¹, Nicolas Tétreault², Robert Robitaille¹, Anne Boucher³, Vincent De Guire¹

1. Service des laboratoires de biochimie, CIUSSS de l'Est-de-l'île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec, H1T 2M4, Canada,
2. Biron Groupe Santé, 4105-F, boulevard Matte, Brossard, Québec, Canada, J4Y 2P4
3. Service de néphrologie, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal, Québec, H1T 2M4, Canada

[\(version pdf\)](#)

Introduction : La transplantation d'organes est un traitement de choix pour plusieurs maladies de stades avancés, dont l'insuffisance rénale chronique. Il s'agit cependant d'un processus qui comporte plusieurs

risques comme le rejet du greffon et le délai de reprise de fonction. Comme les outils actuels du suivi post-opératoire sont soit peu spécifiques (dosage de la créatinine) ou très invasifs (biopsie), les complications de l'opération sont souvent diagnostiquées très tard. Récemment, la métabolomique, une technique à haut-débit permettant de doser des dizaines de métabolites lors d'une seule expérience, a été appliquée au domaine de la transplantation rénale et pourrait permettre d'identifier de nouveaux biomarqueurs spécifiques pour le suivi des patients.

Objectifs et méthodes : Revue de la littérature scientifique disponible sur PubMed pour identifier des biomarqueurs qui pourraient représenter des cibles de développement à court terme. Développement d'une approche de LC-MS/MS pour le dosage du TMAO dans le liquide de conservation rénal pour évaluer le risque de rejet de greffe ou le délai de reprise de fonction.

Résultats et discussion : La métabolomique est une approche accessible, pouvant être réalisée sur des appareils de LC-MS/MS et pouvant être effectuée sur tous les biofluides (sang, urine, bile, salive, etc.) et même sur les liquides de conservation d'organes. Nous avons identifié un métabolite fréquemment retrouvé dans la littérature, soit le TMAO (triméthylamine-N-oxyde) dont la concentration est proportionnellement associée au risque de rejet et au délai de reprise de fonction. Nous initiions à l'hôpital Maisonneuve-Rosemont le développement d'une méthode de LC-MS/MS pour le dosage du TMAO dans le liquide de conservation rénale. Les expériences seront réalisées sur des appareils LC-MS/MS Agilent en utilisant une colonne de type HILIC. Une large banque d'échantillons comprenant plus de 150 aliquots de liquide de conservation de rein sera ensuite analysée et la concentration de TMAO sera comparée à l'issue de la greffe (reprise de fonction normale versus complication).

Conclusion : La métabolomique s'avère être une avenue prometteuse pour l'identification de nouveaux biomarqueurs, et peut autant s'appliquer à la transplantation d'organes qu'à d'autres domaines comme la cardiologie ou l'oncologie.

Conséquence d'un faible poids à la naissance sur les valeurs seuils des tests du Programme Québécois de Dépistage Néonatal Sanguin

Andrée-Anne Houde^{1,2&3}, Jean-Guy Girard¹, Yves Giguère^{1&4} et Marie-Thérèse Berthier¹

1. Programme québécois de dépistage néonatal sanguin, Département de Biologie Médicale, CHU de Québec Université Laval - Hôpital St-François d'Assise.
2. Service de biochimie médicale, Département de Biologie médicale, CIUSSS du Saguenay Lac St-Jean, Hôpital de Chicoutimi.
3. Département de biochimie et de médecine moléculaire, Université de Montréal.
4. Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculté de médecine, Université Laval.

[\(version pdf\)](#)

Un faible poids à la naissance (<2500 g) peut résulter d'une naissance prématurée, d'un retard de croissance intra-utérin ou de la combinaison des deux. Au Québec, on estime que 6,0 à 7,0% des nouveau-nés naissent avec un faible poids. Ces nouveau-nés représentent un défi de taille pour le programme québécois de dépistage néonatal sanguin (PQDNS) car leur métabolisme diffère de celui des nouveau-nés de poids normal. Ainsi, les valeurs seuils utilisées pour le dépistage des erreurs innées du métabolisme et de l'hypothyroïdie congénitale, adaptées aux nouveau-nés de poids normal, sont inadéquates pour les nouveau-nés de faible poids à la naissance entraînant des faux-positifs et des faux-négatifs dans cette population. Objectif : Déterminer les valeurs seuils pour le dépistage de la phénylcétonurie (PCU), la tyrosinémie de type 1, l'hypothyroïdie congénitale et le déficit en acyl-coA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne (MCADD) pour la population québécoise de nouveau-nés de faible poids à la naissance.

Méthode : Les résultats des enfants dépistés au PQDNS de 2013 à 2015, à partir de gouttes de sang déposées sur un papier buvard entre 24 et 48h de vie, seront compilés afin de déterminer les valeurs seuils optimales pour la population de nouveau-nés de poids normal et de faible poids. Des critères d'exclusion comme certains facteurs pré-analytiques (p. ex. l'hyperalimentation intraveineuse) pouvant fausser les résultats seront appliqués. La détermination de ces valeurs permettra d'augmenter la spécificité et la sensibilité des tests de dépistage dans ces deux populations.

Pharmacothérapie personnalisée: détection de l'allèle HLA-B*5801 pour prévenir les toxidermies induites par l'allopurinol

Artak Tadevosyan, Martin Beaulieu, Caroline Albert¹

1. Département de Biochimie, CHUM-Hôpital St-Luc

[\(version pdf\)](#)

Objectif : L'allopurinol, un inhibiteur purinique de la xanthine oxydase, est le traitement pharmacologique hypo-uricémiant de référence de la goutte. L'un des principaux risques associés aux prises de l'allopurinol est l'apparition de syndromes d'hypersensibilité et de réactions cutanées, en particulier de toxidermies bulleuses graves (syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique). Ces toxidermies graves sont associées à une mortalité d'environ 20% et corréllent avec la présence de l'allèle HLA-B*5801. L'objectif de cette étude était de mettre au point une méthode de détection de l'allèle HLA-B*5801.

Méthodes : L'ADN génomique a été extrait (Kurabo) à partir du sang total. Une trousse de détection de l'allèle HLA-B*5801 (Pharmigene) a été utilisée. Deux séries de réactions contenant le contrôle interne ou les amorces spécifiques à l'allèle HLA-B*5801 ont été préparé en parallèle. Ceux-ci contenaient respectivement un contrôle positif, un contrôle négatif et les échantillons d'ADN extraits de patients volontaires ou de patients diagnostiqué avec le syndrome de Stevens-Johnson. Un PCR quantitatif (SYBR Green) suivit d'une courbe de température ont été réalisés sur un CFX96 Real-Time PCR System (BioRad).

Résultats : Une analyse de la courbe de fusion nous a permis d'observer la présence du pic (Tm) de contrôle interne à 81°C dans tous les échantillons analysés. Le pic du contrôle positif de HLA-B*5801 se trouvait à 88°C. Nous avons déterminé par quantification relative ($\Delta Ct = Ct \text{ Génotype} - Ct \text{ Contrôle Interne}$) que les patients du

CHUM (n=10) n'exprimaient pas l'allèle HLA-B*5801 ($\Delta Ct > 7$). L'analyse de l'ADN génomique provenant de patients ayant un diagnostic du syndrome de Stevens-Johnson (n=6) induit par l'allopurinol, a confirmé la présence de l'allèle HLA-B*5801 chez tous ces patients ($\Delta Ct \leq 7$).

Conclusions : La détection de l'allèle HLA-B*5801 par la technique de PCR en temps réel s'avère une détection sensible et spécifique. L'intégration de ce test dans le laboratoire bénéficiera grandement aux patients à risque de développer des complications potentiellement graves et permettra de personnaliser le traitement.

Développement d'un outil informatique pour la collecte rapide de spécimens biologiques.

Danny Gauvreau^{1,2}, Rose Djiana^{3,4} et Denis Thibeault^{3,4}.

1. Département de biochimie, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), Montréal, QC.
2. Service de biochimie, CIUSS du Centre-Est de l'île de Montréal, Hôpital de Verdun, Montréal, QC.
3. Division de biochimie médicale, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Montréal, QC.
4. Département de médecine, Université McGill, Montréal, QC.

[\(version pdf\)](#)

Objectif : Proposer une procédure efficace pour repérer rapidement des échantillons de patients présélectionnés, sur une chaîne analytique à petite, moyenne ou grande échelle afin de réaliser des études de corrélation.

Méthodes : À l'aide de notions de fouille de données (« Data Mining »), du système informatisé de laboratoire (Cerner Millennium®), du système de gestion des spécimens (Power Express Cennexus de la compagnie Beckman Coulter Inc.) et d'un logiciel de base de données, nous proposons un modèle schématique de procédures à effectuer pour retrouver efficacement des spécimens sur une chaîne analytique. De plus, à l'aide du logiciel Microsoft® Access, nous avons créé un outil informatique afin de retrouver efficacement les spécimens voulus pour effectuer des études de corrélation. Des critères sont à déterminer au préalable selon la situation locale qui se présente et peuvent comprendre : les analyses touchées, le nombre de spécimens voulus, la gamme de valeurs attendues, etc. Résultats : La procédure proposée est constituée de cinq étapes distinctes :

1. Extraction des données du SIL et du logiciel de gestion des échantillons;
2. Importation des données de chaque système dans une table indépendante du logiciel Microsoft® Access;
3. Épuration des données recueillies à l'aide de requêtes selon les critères déterminés au préalable et création d'une table des données épurées pour chaque système;
4. Liaison des tables à l'aide d'un/des champ(s) commun(s) pour l'identification des échantillons biologiques;
5. Création d'une liste d'étiquettes des échantillons sélectionnés et retenus pour le ramassage de spécimens.

Une macro peut être créée afin d'automatiser le processus.

Discussion : Lors d'un processus de corrélation à petite échelle, le temps technique épargné est moins significatif comparé à une procédure manuelle de récupération de spécimens. Cependant, à moyenne et grande échelle, le temps technique épargné corrèle de façon négative avec l'ampleur du nombre de spécimen à rechercher.

Conclusion : Avec la centralisation des laboratoires, beaucoup d'études de corrélations à grande échelle devront être réalisées. La procédure décrite de l'outil informatique développé et présenté ici s'applique à toutes les échelles d'étude et peut générer des économies significatives en temps techniques.
