

Revue Tunisienne de **BIOLOGIE CLINIQUE**

المجلة التونسية للبيولوجيا السريرية

2021 - Volume 28, n°3

Organe de la Société Tunisienne de Biologie Clinique

ISSN : 2724-7201

eISSN : 2724-721X

Editorial

Les Premières Journées Tunisiennes de Biologie Praticienne

Manel Chaâbane

Articles originaux

Polymorphisme de l'interleukine 6 et syndrome coronarien aigu

Afif Ba, Manel Ayoub, Sana Aboukacem, Zied Aouni, Chakib Mazigh

Microbiological profile of postoperative peritonitis in intensive care units

Sameh Boughattas, Lamia Tilouche, Cherifa Chaouch, Farah Azouzi, Mabrouka Ben Brahim, Soumaya Ketata, Olfa Bouallegue, Noureddine. Boujaafar, Abdelhalim Trabelsi.

**Gestion des non conformités de contrôle interne de qualité dans un laboratoire de biochimie:
de la théorie à la réalité**

Sana Aboukacem, Manel Ayoub, Afif Ba, Maïssa Bensaid, Sondes Abbessi, Zied Aouni, Chakib Mazigh

REVUE TUNISIENNE DE BIOLOGIE CLINIQUE

Bureau Exécutif de la STBC

<i>Présidente :</i>	<i>Pr. Manel Chaâbane</i>
<i>1^{er} Vice-président :</i>	<i>Pr. Zied Aouni</i>
<i>2^{ème} Vice-présidente :</i>	<i>Pr. Yousr Galai</i>
<i>Secrétaire générale :</i>	<i>Pr. Hajer Battikh</i>
<i>1^{er} Secrétaire générale adjointe :</i>	<i>Pr. Yomna Ben Lamine</i>
<i>2^{ème} Secrétaire générale adjointe :</i>	<i>Mme Sana Hammami</i>
<i>Trésorier :</i>	<i>Dr. Khalil Ben Abdallah</i>
<i>Trésorier adjoint :</i>	<i>Dr. Aïcha Kallel</i>
<i>Archiviste :</i>	<i>Pr. Mouna Sassi</i>

Comité de rédaction

Rédactrice en chef

Pr. Yousr Galai

Rédacteurs en chef émérites

Pr. Mohamed Chiheb Ben Rayana

Pr. Farouk Barguellil

Attachés à la rédaction

Pr. Emna Chaker

Pr. Zied Aouni

Pr. Amina Bibi

Pr. Salima Ferchichi

Pr. Asma Ghariani

Pr. Manel *Chaâbane*

Pr. Ag. Mouna Sassi

Pr. Ag. Hajer Battikh

SOMMAIRE

Editorial..... 2

Les Premières Journées Tunisiennes de Biologie Praticienne

Manel Chaâbane

Articles originaux

Polymorphisme de l'interleukine 6 et syndrome coronarien aigu..... 5

Afif Ba, Manel Ayoub, Sana Aboulkacem, Zied Aouni, Chakib Mazigh

Microbiological profile of postoperative peritonitis in intensive care units 12

Sameh Boughattas, Lamia Tilouche, Cherifa Chaouch, Farah Azouzi, Mabrouka Ben Brahim, Soumaya Ketata, Olfa Bouallegue, Noureddine. Boujaafar, Abdelhalim Trabelsi.

Gestion des non conformités de contrôle interne de qualité dans un laboratoire de biochimie: de la théorie à la réalité..... 19

Sana Aboulkacem, Manel Ayoub, Afif Ba, Maïssa Bensaid, Sondes Abbessi, Zied Aouni, Chakib Mazigh

Annnonce des 1^{ères} journées Tunisienne de biologie praticienne..... 26

Programme des journées de formation 2021-2022 de la STBC.... 27

Instructions aux auteurs..... 28

EDITORIAL

Les Premières Journées Tunisiennes de Biologie Praticienne

Le bureau de la Société Tunisienne de Biologie Clinique (STBC) organise, en collaboration avec la Fédération Internationale Francophone de Biologie Clinique et de Médecine de Laboratoire (FIFBCML) les 1ères Journées Tunisiennes de Biologie Praticienne qui se tiendront les 12 et 13 novembre 2021 à l'Espace Arena-Lac1-Tunis.

Cette manifestation scientifique a pour but de rassembler les biologistes, les futurs biologistes, les cliniciens mais aussi tout professionnel jouant un rôle dans le diagnostic biologique, afin de débattre autour de thèmes qui touchent à leur pratique quotidienne.

Conscients de l'importance capitale du dialogue clinico-biologique pour une meilleure prise en charge du patient, les membres du comité d'organisation vous proposent un programme riche avec des conférences plénières et des ateliers pratiques durant lesquels vous aurez l'occasion de découvrir le point de vue du biologiste ainsi que celui du clinicien.

La première session sera réservée au suivi biologique de la femme enceinte avec des conférences plénières portant sur les dysthyroïdies chez la femme enceinte, les nouveaux marqueurs de la pré-éclampsie et le diagnostic microbiologique des infections uro-génitales au cours de la grossesse. Deux ateliers pratiques seront dédiés au diagnostic du lupus anticoagulant d'une part et au dépistage prénatal de la trisomie 21 et le diagnostic prénatal non invasif d'autre part.

SUITE EDITORIAL

A travers la collaboration avec la FIFBCML, nous avons voulu offrir un espace de dialogue à ses membres afin de renforcer la collaboration entre pays francophones dans le domaine de la biologie médicale. C'est ainsi qu'une table ronde qui réunira les représentants des sociétés savantes membres de la FIFBCML a été prévue en marge de ces journées.

La deuxième session sera réservée à des thématiques diverses qui seront présentées par des conférenciers représentant des sociétés savantes membres de la FIFBCML. Les conférences porteront sur les biomarqueurs du traumatisme crânien léger, l'exploration de la fonction rénale et la gestion des crises sanitaires.

Nous serons très heureux de pouvoir vous accueillir et échanger avec vous après plus d'une année d'évènements virtuels auxquels nous avons été contraints à cause de la pandémie de COVID-19.

Nous remercions vivement les membres du comité d'organisation, les coordinateurs scientifiques, les conférenciers et les modérateurs, nos partenaires industriels qui soutiennent sans cesse les activités scientifiques de la STBC et tous ceux qui contribueront au succès de ces journées.

Nos remerciements vont également aux membres de la FIFBCML qui ont soutenu et encouragé l'organisation de cette rencontre scientifique qui, nous l'espérons, sera l'occasion de consolider la collaboration entre ses membres.

Pr Manel Chaâbane
La Présidente de la STBC

^{13}C Urea Breath Test

HCBT-01

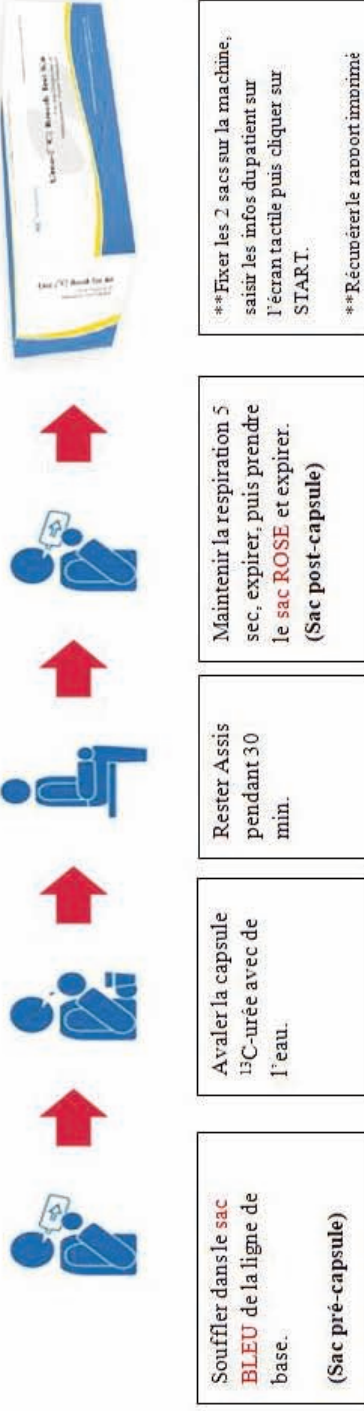
- Rapide (2-3 minutes)
- 12 Canaux /Test automatique par lot
- Très précis / Norme d'erreur ≤ 0.3 par mille
- Logiciel convivial avec connexion HIS / LIS



^{13}C Urea Breath Test Kit

- Applicable pour toutes les tranches d'âge y compris les femmes enceintes.
 - Spécification : ^{13}C -Urée, il s'agit de 20 capsules/ paquet ou 1/paquet
 - 2 sacs 40/paquet ou 2/paquet.

Procedure du test au ^{13}C Urea Breath test:



ARTICLE ORIGINAL

Polymorphisme de l'interleukine 6 et syndrome coronarien aigu

Interleukin 6 polymorphism and acute coronary syndrome

Afif Ba¹,
Manel Ayoub^{1,2},
Sana Aboukacem^{1,2},
Zied Aouni^{1,2},
Chakib Mazigh^{1,2}

1- Laboratoire de Biochimie,
Hôpital Militaire Principal
d'Instruction de Tunis

2- Faculté de Pharmacie de
Monastir, Monastir, Tunisie

Auteur correspondant :
Afif Ba

Adresse courriel :
afifba173@gmail.com

Résumé

Introduction

Le polymorphisme de l'interleukine 6 (-174 G>C et - 572 G>C) a été considéré comme un modulateur de la pathogenèse de diverses maladies telles que les maladies cardiovasculaires et notamment le syndrome coronarien aigu (SCA). De ce fait, l'objectif de notre étude était d'évaluer la relation entre ces polymorphismes de l'IL-6 (-174 G>C et - 572 G>C) et l'association entre ces polymorphismes et le syndrome coronarien aigu dans une population tunisienne.

Patients et méthodes

Notre étude a inclus 264 sujets subdivisés en deux groupes: un groupe de patient ayant un SCA et un groupe de témoins en bonne santé apparente. La mise en évidence du polymorphisme du promoteur du gène de l'IL-6 (-174 G>C et - 572 G>C) a été réalisée par la technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) suivie d'une digestion enzymatique « PCR-RFLP ».

Résultats et discussion

Le profil de migration électrophorétique obtenu par PCR-RFLP a montré la présence de trois génotypes (GG, GC, CC) pour chaque type de polymorphisme dans la population. En effet, le génotype sauvage GG est le génotype le plus fréquent chez les deux groupes de la population et pour les deux types de polymorphisme soit 76,3% pour les patients et 83, 3% pour les témoins pour le polymorphisme rs1800795 et 82,3% pour les patients et 78,9% pour les témoins pour le polymorphisme rs1800796. Cependant, il faut noter l'absence de différence statistiquement significative dans la distribution des génotypes entre les deux groupes étudiés.

Conclusion

Nous avons réalisé une étude pour évaluer la relation entre les polymorphismes de l'IL-6 -174G>C et -572G>C et le développement du syndrome coronarien aigu dans une population tunisienne qui a démontré l'absence d'association entre ces polymorphismes et la survenue d'un SCA.

Mots clés : Interleukine 6, polymorphisme, génétique, syndrome coronarien aigu

Abstract

Introduction

The polymorphism of interleukin 6 (-174 G>C and - 572 G>C) was considered a modulator of the pathogenesis of various diseases such as cardiovascular diseases and especially acute coronary syndrome (ACS). Therefore, the objective of our study was to assess the relationship between polymorphisms of IL-6 (-174 G>C and - 572 G>C) and the association between this polymorphism and the acute coronary syndrome in a Tunisian population.

Patients and methods

Our study included 264 subjects subdivided into two groups: a group of patients with ACS and a group of apparently healthy controls. The demonstration of the promoter polymorphism of the IL-6 gene (-174 G>C and -572 G>C) was carried out by the polymerase chain reaction (PCR) technique followed by enzymatic digestion, «PCR-RFLP».

Results and discussion

The electrophoretic migration profile obtained by PCR-RFLP showed the presence of three genotypes (GG, GC, CC) for each type of polymorphism in the population. Indeed, the wild GG genotype is the most frequent genotype in the two groups of the population and for the two types of polymorphisms, i.e., 76.3% for patients and 83.3% for the controls group for the polymorphism rs1800795 and 82, 3% for patients and 78.9% for controls for the rs1800796 polymorphism. However, it should be noted that there is no statically significant difference in the distribution of genotypes between the two groups studied.

Conclusion

We carried out a study to evaluate the relationship between the polymorphisms of IL-6 -174G>C and -572G>C and the development of acute coronary syndrome in a Tunisian population which demonstrated the absence of association between these polymorphisms and the occurrence of ACS.

Keywords: Interleukin 6, polymorphism, genetics, acute coronary syndrome

INTRODUCTION

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est la pathologie cardiaque la plus courante et qui est associée à l'athérosclérose. Son développement implique un processus complexe qui se déroule en plusieurs étapes et multifactoriel : génétique et facteurs environnementaux (1, 2). Il a été rapporté que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité et le tabagisme ainsi que la consommation d'alcool jouent un rôle essentiel dans le développement du SCA (3). Cependant, les facteurs environnementaux ne sont pas les meilleurs facteurs prédictifs du risque de coronaropathie, suggérant que des variantes génétiques pourraient influencer le développement des SCA. Des études antérieures ont rapporté qu'un certain nombre de polymorphismes génétiques pourraient jouer un rôle important dans le développement de la coronaropathie, y compris le cytochrome P450 17A1 (CYP17A1), métallothionéine 2A et protéine de liaison au rétinol 4, ainsi que métalloprotéinase matricielle 1 (4- 8).

Ces polymorphismes génétiques ont été largement corrélés à l'inflammation causant la détérioration de l'ADN, avec une perturbation de la réponse immunitaire et l'altération du microenvironnement cellulaire normal. Ceci a été étroitement lié au déséquilibre des cytokines inflammatoires. En effet, l'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire multifonctionnelle produite par les cellules T activées, les cellules B, les monocytes ainsi que les cellules cancéreuses. De nombreux polymorphismes du promoteur du gène IL-6 peuvent affecter l'expression et la sécrétion d'IL-6, et ensuite les niveaux de circulation modifiés pourraient entraîner des réponses biologiques pertinentes (9).

Le polymorphisme de l'IL-6 (-174 G>C et - 572 G>C) a été considéré comme un modulateur de la pathogenèse de diverses maladies, telles que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, l'ostéoporose, la dyslipidémie, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires. Les polymorphismes génétiques de l'IL-6 peuvent influencer l'expression et la fonction de l'IL-6, et ainsi affecter la susceptibilité aux maladies cardiovasculaires. Des études antérieures ont étudié l'association entre les polymorphismes génétiques de l'IL-6 et le développement de maladies cardiovasculaires, mais les résultats sont contradictoires (9).

De ce fait, l'objectif de notre étude était d'évaluer la relation entre les polymorphismes de l'IL-6 (rs1800795 pour le polymorphisme -174 G>C et rs1800796 pour le polymorphisme -572 G>C) et l'association entre ces polymorphismes et le SCA dans une population tunisienne.

PATIENTS ET METHODES

1- Patients

Notre étude a inclus 264 sujets subdivisés en deux

groupes : un groupe de patients ayant un SCA et un groupe de témoins en bonne santé apparente.

• Groupe de patients

Le groupe de patients est composé de 132 sujets atteints de SCA, hospitalisés au service de cardiologie de l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis. Le diagnostic de SCA a été retenu devant la présence d'au moins une sténose coronarienne significative d'un diamètre luminal $\geq 50\%$, objectivée par une angiographie coronarienne. Les critères d'exclusion des patients étaient: des spasmes du myocarde ou pont myocardique, une cardiopathie congénitale, une hypertension infantile, une atteinte hépatique ou rénale sévère ou des tumeurs malignes. Pour cela, un interrogatoire a été réalisé pour chaque patient. Tous les patients sont sous traitement hypolipémiant.

• Groupe de témoins

Le groupe de témoins est composé de 132 sujets indemnes de toute pathologie cardiovasculaire, ne recevant aucun traitement médicamenteux et ayant consulté à l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis. Pour chaque sujet une fiche de renseignement a été remplie.

2- Méthodes

Pour chaque sujet, un prélèvement sanguin veineux a été réalisé après un jeûne depuis au moins 12 heures.

• Paramètres biochimiques

Le dosage des paramètres lipidiques (cholestérol total, triglycérides et HDL cholestérol) a été réalisé par une méthode colorimétrique enzymatique à l'aide de l'automate Unicel DXC 800 Beckman Coulter® tandis que le LDL cholestérol a été calculé selon la formule de fridewald.

• Etude génétique

La mise en évidence du polymorphisme du promoteur du gène de l'IL-6 (-174 G>C et - 572 G>C) a été réalisée par la technique de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) suivie d'une digestion enzymatique «PCR-RFLP» selon les étapes suivantes:

- Extraction d'ADN : basée sur la précipitation différentielle des protéines par des sels: Technique de 'Salting out'.

- PCR-RFLP: la réaction de polymérisation en chaîne est réalisée avec un mélange réactionnel qui comprend l'extrait de l'ADN (ADN matriciel), la Taq polymérase, les amorces et les quatre désoxyribonucléotides triphosphates (dNTPs) en excès dans une solution tampon. Les réactions d'amplification ont été effectuées pendant 30 cycles. La PCR est suivie d'une étape de digestion enzymatique «RFLP»: l'enzyme de restriction reconnaît la séquence palindromique et clive au niveau du site de restriction générant ainsi des fragments d'ADN à bouts francs (extrémités non cohésives). Dans notre étude, deux enzymes de restriction ont été appliquées (Tableau I).

Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS version 22. Les résultats ont été exprimés en

Tableau I : Enzymes de restriction

IL-6	Primers	Enzymes	Fragments
-174 G>C	F: 5'-GCGATGGAGTCAGAGGAA AC-3' R: 5'-ATCTTTGTTGGAGGGTGAGG-3'	NlaIII	Sauvage: 208/171/29 Muté: 171/122/86/29
-572 G>C	F: 5'-GACGACGCCTTGAAGTAACTG-3' R: 5'-AACCAAAGATGTTCTGAACTGA-3'	Mbil= BsrBI	Sauvage: 122/60 Muté: 182

nombre de cas et en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne et écart-type pour les données quantitatives. La comparaison des variables qualitatives entre groupes a été effectuée à l'aide du test non paramétrique khi-deux (khi 2).

La distribution normale des variables quantitatives a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov ou le test de Shapirowilk.

Le test t de Student pour deux échantillons indépendants a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives entre groupes pour les variables à distribution normale. Le test non paramétrique U de Mann-Whithney a servi pour la comparaison des variables quantitatives qui présentent une distribution asymétrique.

Le degré de liaison (corrélation) entre les variables quantitatives a été estimé par le test non paramétrique

«Rho de Spearman» pour les variables à distribution asymétrique et le test paramétrique «Pearson» pour les variables qui présentent une distribution gaussienne. La valeur de p <0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Les données démographiques, épidémiologiques et cliniques des participants à l'étude sont présentées dans le tableau II. Les deux groupes (patients et témoins) sont appariés en âge et en sexe avec une prédominance masculine soit un sexe ratio de H/F égal à 2,14 (Tableau II). L'analyse des résultats du bilan lipidique montre une différence statistiquement significative pour le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol ainsi que pour l'ApoA et B entre les deux groupes. Pour statuer sur le profil inflammatoire des deux

Tableau II : Description de la population étudiée

	Patients	Témoins	p
Age (ans)	60 ± 12	59 ± 1	0,93
SexeHommeFemme	9240	9240	1
HTA	57,7%	0 %	< 0,01
Diabète type 2	52 %	0 %	< 0,01
ObésitéIMC ≥30	32,5 %	12,7%	0,02
Tour de taille (cm)	92,26 ± 9,2	89,68±12,7	0,02
Activité physique(oui)	30,6 %	28%	0,65
Tabac	59,5 %	22,7 %	< 0,01
Consommation d'Alcool	4,9 %	1,5%	0,159
Cholestérol (Total)mmol/L	3,96 ± 1,1	4,84 ± 1,1	< 0,01
HDL cholestérolmmol/L	0,98 ± 0,06	1,1 ±0,31	0,02
LDL cholestérolmmol/L	2,26 ± 0,9	1,49 ± 0,7	< 0,01
Triglycéridesmmol/L	1,55 ± 1,14	1,49 ± 0,79	0,88
Apo A	1,26 ± 0,26	1,46 ± 0,7	< 0,01
Apo B	0,79 ± 0,26	0,94 ± 0,26	<0,01
Rapport Apo B/ApoA	0,62 ± 0,2	0,65 ± 0,19	0,418

groupes, nous avons réalisé le dosage de certains marqueurs de l'inflammation: IL-6, CRP ultrasensible (us) et le TNF α (Tableau III). Une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes au niveau de la concentration plasmatique de l'IL-6 avec un taux plus élevé chez le groupe des patients ($p < 0,01$) (Figure 1). Par la suite, nous avons étudié la corrélation entre ces

marqueurs de l'inflammation. En effet, une corrélation statistiquement significative a été observée entre l'IL-6 et le TNF d'une part et entre l'IL-6 et la CRP us d'autre part ($r = 0,356$ avec $p < 0,01$ et $r = 0,22$ avec $p = 0,03$ respectivement) (Tableau IV).

Analyse génotypique

Nous avons réalisé l'étude génétique du polymorphisme -174 G>C et -572 G>C du promoteur du gène de l'IL-6

Tableau III : Comparaison des marqueurs de l'inflammation entre les deux groupes

	Patients	Témoins	p
IL-6(pg/mL)	5,41±3,9	3,45 ±1,78	< 0.01
CRP us(mg/L)	2,54 ± 1,8	2,78±1,83	0,224
TNF α (pg/mL)	5,77 ± 2,93	5,89 ± 2,3	0,189

Figure 1: Répartition du taux de l'interleukine 6 chez la population étudiée

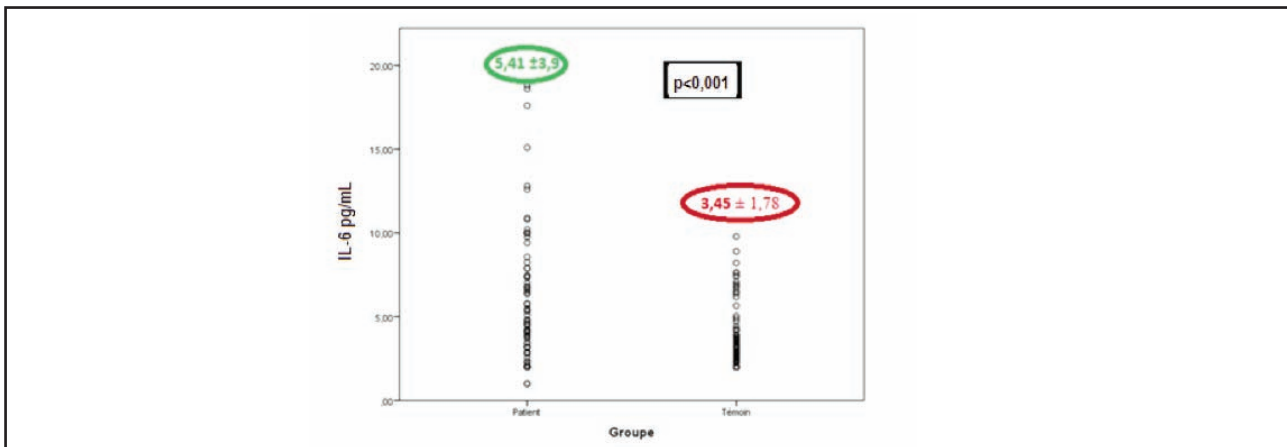


Tableau IV : Corrélation entre l'IL-6, le TNF α et la CRP us

	TNF α	CRP us
IL-6	r : 0,356	r : 0,22
	p < 0.01	p = 0,03
CRP us	r : 0,122	
	p = 0,132	

r : Coefficient de corrélation, p : degré de signification statistique pour tous les sujets inclus dans notre étude. Le profil de migration électrophorétique obtenu par PCR –RFLP a montré la présence de trois génotypes (GG, GC, CC) pour chaque type de polymorphisme dans la population étudiée dont la répartition a été représentée dans le Tableau V. Le génotype sauvage GG est le génotype le plus fréquent chez les deux groupes de la population et pour les deux types de polymorphismes. Pour le polymorphisme – 574 G>C, la fréquence du génotype muté GC

chez le groupe témoin est supérieure à celle du groupe des patients. Cependant, il faut noter l'absence de différence statistiquement significative dans la distribution des génotypes entre les deux groupes étudiés (Tableau V). Après vérification par le test Khi-deux, nous avons observé que les distributions génotypiques d'IL-6 (-174G> C et -592G> C) suivent la loi de Hardy-Weinberg (HWE:Hardy Weinberg Equiliberium) chez les deux groupes (valeurs P étaient de 3.989 pour IL-6-

Tableau V : Distribution des génotypes du polymorphisme -174 G>C et -572 G>C du promoteur du gène de l'IL-6 dans la population étudiée

	Patients	Témoins	p	P de HWE	
				Patients	Témoins
-174 G>C			0.055	3.989	1.1
GG	76.3 %	83.3 %			
GC	19.8 %	16.7 %			
CC	1.8 %	0 %			
-572 G>C			0.663	3.639	0.614
GG	82.3%	78.9 %			
GC	15 %	9.3 %			
CC	2.7%	11.8 %			

HWE : *Hardy Weinberg Equilibrium*

174G> C et de 3.639 pour IL-6 -592G> C) et chez les sujets témoins (les valeurs étaient de 1.1 pour IL-6-174G> C et 0.614 pour IL-6 -592G> C), c'est-à-dire qu'il y a équilibre des fréquences allélique et génotypique d'une génération à l'autre.

Cependant, aucune relation n'a été trouvée entre les polymorphismes de l'IL-6 -174G> A C et -597G> A avec le SCA soit r (coefficient de *pearson*) égal à 0,048 et 0,99 respectivement avec un *Odds ratio* de 0,57 et 0,99 pour les polymorphismes

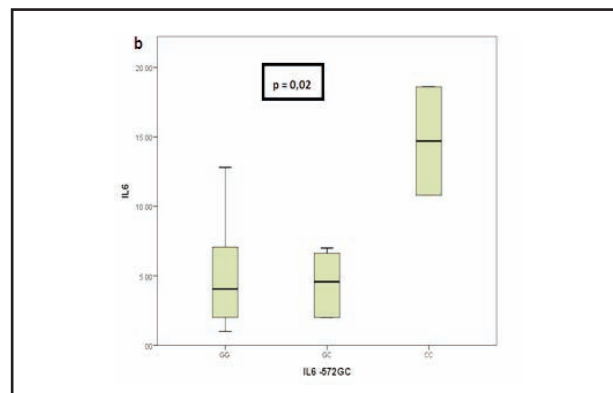
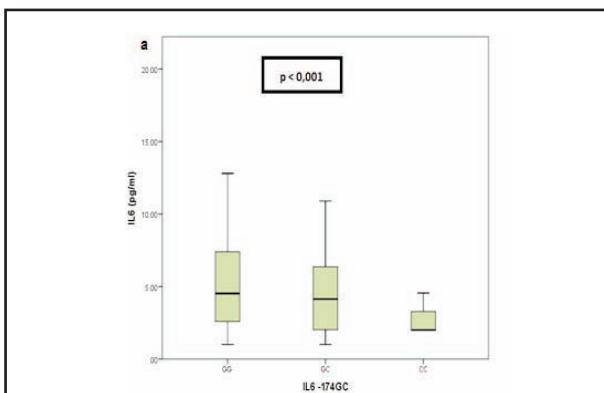
-174 G>C et -572 G>C respectivement (Tableau VI).

Le taux de l'IL-6 était plus bas chez les patients porteurs du génotype rs1800795*C/C soit une moyenne de 3 pg/ml (2 – 4) par rapport à ceux ayant le génotype G/G (5 pg/ml en moyenne) et G/C (4 pg/ml en moyenne). Par ailleurs les patients avec le génotype rs180076*C/C avaient un taux d'IL-6 plus élevé (14 pg/ml) comparativement à ceux avec les génotypes rs180076*G/C et rs180076*G/G (4 pg/ml) (Figure2).

Tableau VI : Comparaison des fréquences alléliques des polymorphismes -174 G>C et -572 G>C du promoteur du gène de l'IL6 entre les deux groupes

	Patients	Témoins	OR	p
-174 G>C			0.57	0,048 IC à 95% (0,36- 0,75)
	Allèle G	86.3 %	91.7%	
	Allèle C	13.7 %	8.3 %	
572 G>C			0.99	0,99 IC à 95% (0,86- 1,1)
	Allèle G	88.5 %	88.5 %	
	Allèle C	11.5 %	11.5 %	

Figure 2 : Variation du taux de l'interleukine 6 en fonction du génotype du polymorphisme étudié. (a): Polymorphisme IL-6 -174 G>C (rs1800795) ; (b): Polymorphisme IL-6 -572 G>C (rs1800796)



DISCUSSION

En Tunisie, au cours de trois dernières décennies, le pays a connu une transition épidémiologique assez avancée d'un profil de morbidité des pays en voie de développement, dominé par les maladies infectieuses et les maladies de carence alimentaire, à un profil de morbidité, composé essentiellement des maladies chroniques, dont les maladies cardiovasculaires (10, 11).

Les maladies cardiovasculaires (MCV) regroupent un certain nombre de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins comme les cardiopathies coronariennes (syndrome coronarien). Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde, selon l'organisation mondiale de la santé. On estime qu'en 2012, 17,5 millions de personnes en sont mortes, soit 30% de l'ensemble des décès dans le monde. Selon les estimations, 7,5 millions de ces décès sont dus aux cardiopathies coronariennes et 6,7 millions à un accident vasculaire cérébral. Les pays à revenu faible ou intermédiaire sont touchés de manière disproportionnée: on y recense plus de 80% des décès dus aux MCV, concernant presque à égalité les hommes et les femmes (10).

D'ici 2030, près de 23,6 millions de personnes mourront de maladies cardiovasculaires, principalement de cardiopathies et d'accidents vasculaires cérébraux. Selon les projections, ces affections resteront la première des causes de mortalité (10).

Jusqu'à présent, de nombreux facteurs de risque ont été identifiés en corrélation avec la maladie coronarienne tels que que l'environnement, l'origine ethnique, les antécédents familiaux et la prédisposition génétique. Actuellement, de nombreuses études ont montré que l'inflammation chronique pourrait jouer un rôle potentiel dans le développement des maladies cardiovasculaires (9). Cet état continu d'inflammation pourrait causer des dommages chroniques favorisant le développement et la progression de certains types de maladies cardiovasculaires (9). Nous avons étudié l'implication des polymorphismes géniques de l'IL-6 (une protéine pro-inflammatoire) comme un facteur de risque de coronaropathie.

En effet, les cytokines de la famille de l'IL-6 sont impliquées dans la modification des réponses immunitaires et jouent un rôle dans le maintien de l'équilibre entre les stimuli pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans le processus des maladies cardiovasculaires. Les variations génétiques ayant un impact sur la fonction des cytokines pourraient également modifier l'expression de certains gènes des cytokines, et influencent ainsi la pathologie des lésions vasculaires (9).

L'IL-6 pourrait jouer un rôle clé en interférant avec les fonctions métaboliques, endothéliales et coagulantes. Des niveaux élevés d'IL-6 favorisent la croissance de la plaque et la rupture ultérieure en induisant une expres-

sion accrue des gènes clés de l'athérosclérose et de la maladie coronarienne. Dans notre étude, une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes au niveau de la concentration plasmatique de l'IL-6 ($p < 0,01$). Cela a été montré dans les études réalisées sur des souris « *knock-out apoE* », qui développent des plaques d'athérosclérose dans l'aorte après avoir reçu une injection d'IL-6 (12). Par ailleurs, une étude prospective sur des sujets sains, a montré que des concentrations plasmatiques d'IL-6 légèrement augmentées sont prédictives de la mort prématurée ou de la survenue d'un infarctus du myocarde (13). Ainsi, d'autres études réalisées chez des patients ayant développé un infarctus sans onde Q ou une angine instable ont mentionné la présence des concentrations élevées d'IL-6 chez cette population. D'où, ils ont défini l'augmentation de l'IL-6 comme un marqueur de risque accru de décès à cause d'une atteinte cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde (13).

L'étude génétique du polymorphisme -174 G>C et -572 G>C du promoteur du gène de l'IL-6 a montré que le génotype sauvage GG est le génotype le plus fréquent chez les deux groupes de la population et pour les deux types de polymorphismes. Mais, il faut mentionner l'absence de différence statistiquement significative dans la distribution des génotypes entre les deux groupes étudiés. Par ailleurs, aucune relation n'a été trouvée entre les polymorphismes de l'IL-6 -174 G< C et -597 G> A avec le SCA soit un *Odds ratio* de 0.57 et 0.99 pour les polymorphismes -174 G>C et -572 G>C respectivement.

Des études antérieures du polymorphisme du promoteur -572 G> C IL-6 n'ont montré aucune association significative entre le génotype et le risque cardiovasculaire (14). Cependant, il a été rapporté que les sujets porteurs d'une ou deux copies de l'allèle -174 C, présentent un risque accru de SCA par rapport aux sujets GG. Dans l'étude ECTIM (Etude Cas-Témoins sur l'Infarctus du Myocarde) (15), les estimations de risque dans les groupes de génotype GC et CC étaient similaires, mais avec des variations significatives seulement pour le génotype GC. L'étude de Brull D.J *et al.*, (14) qui est une étude prospective portant sur des patients ayant subi un pontage coronarien, a également signalé une augmentation du risque de la maladie coronarienne chez les sujets hétérozygotes pour l'allèle C du polymorphisme -174 G>C. Dans la même étude, ils ont rapporté que l'allèle -174 C était associé à une élévation de la tension artérielle systolique. Ce risque cardiovasculaire associé avec l'allèle -174 C a été confirmé dans une étude de patients souffrant d'anévrisme de l'aorte abdominale (14).

Limite de l'étude

Premièrement, les sujets de l'étude étaient choisis dans un seul hôpital, ce qui peut causer un biais de sélection. Cependant, les fréquences du génotype d'IL-6-174G>C

et -572G>C confirmés avec le HWE, suggère que les fréquences des génotypes sont représentatives de la population générale. Deuxièmement, notre étude pourrait négliger la possibilité d'interactions gène-gène. Troisièmement, la taille de l'échantillon de notre étude est relativement petite, ce qui peut limiter la puissance statistique pour trouver des différences entre les groupes. D'autres investigations avec une population plus grande est nécessaire pour confirmer nos résultats.

CONCLUSION

Le SCA, est devenu un problème de santé qui menace gravement la santé publique. Il est lié à une morbidité et une mortalité élevées dans le monde.

Malgré les améliorations de la détection précoce du SCA, qui ont abouti à la réduction du taux de mortalité

au cours des dernières années, la prévention du SCA est toujours une préoccupation majeure de santé publique. Les facteurs héréditaires jouent un rôle important dans le risque de susceptibilité à la coronaropathie, et des études antérieures ont révélé que de nombreux facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de cette maladie.

Actuellement, bien que plusieurs travaux aient étudié l'association entre les polymorphismes de l'IL-6 et le développement des maladies cardiovasculaires, les conclusions restent contradictoires. Nous avons réalisé une étude pour évaluer la relation entre les polymorphismes de l'IL-6 -174G> C et -572G>C et le développement du syndrome coronarien aigu dans une population tunisienne qui a démontré l'absence de corrélation entre ces polymorphismes et la survenue d'un SCA.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129:e28–e292
- 2- Guo YJ, Chen L, Bai YP, Li L, Sun J, Zhang GG *et al.* The *ALDH2* Glu 504 Lys polymorphism is associated with coronary artery disease in Han Chinese: Relation with endothelial ADMA levels. *Atherosclerosis*. 2010 ; 211(2):545-50.
- 3- Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U. Genetics susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med*. 1994; 14;330(15):1041-6.
- 4- Qintao C, Yan L, Changhong D, Xiaoliang G, Xiaochen L. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(12):826-31
- 5- Wan K, Zhao J, Deng Y, Chen X, *et al.* A genetic polymorphism in *RBP4* is associated with coronary artery disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2014; 15(12), 22309-22319
- 6- Yang XY, Sun JH, Ke HY, Chen YJ, Xu M, Luo GH. Metallothionein 2A genetic polymorphism and its correlation to coronary heart disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2014; 18(24) : 3747-3753.
- 7- Dai CF, Xie X, Ma YT, Yang YN, Li XM, Fu ZY *et al.* Haplotype analyses of CYP17A1 genetic polymorphisms and coronary artery disease in a Uygur population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(2):389-398.
- 8- Guven M, Ismailoglu Z, Batar B, Unal S, Onaran I, Karadag B. *et al.* The effect of genetic polymorphisms of *TLR2* and *TLR4* in Turkish patients with coronary artery disease. *Gene*. 2015; 558(1): 99-102.
- 9- Hongmei Y, Yongping J, Jiyuan L. Interleukin-6 polymorphisms and risk of coronary artery diseases in a Chinese population: A case-control study. *Pak J Med Sci*. 2016;32(4):880-885.
- 10- Ben Mansour N, Skhiri H, Aounallah-Skhiri H, Hsairi M., Hajjem S. Causes de décès en Tunisie : estimation des années de vie perdues. *EasternMediterranean Health Journal. La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*. 2014; 20 (4):257-264.
- 11- Denguir H, Ben Abdelaziz A, Oueld Beya K, Kaabia A, Bouabdellah O, Ben Mohammed D, Ben Abdelaziz A. Place of the «Public health» in the Tunisian medical research on the cardiovascular diseases: a bibliometric study (Medline: 1988-2017). *Tunis Med*. 2018;96(10-11):636-646.
- 12- Huber SA, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10): 2364- 2367.
- 13- Bennermo M, Held C, Green F, Strandberg LE, Ericsson CG, Hansson LO *et al.* Prognostic value of plasma interleukin-6 concentrations and the -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms of the interleukin-6 gene in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 157–163.
- 14- Brull DJ, Montgomery HE, Sanders J, Dhamarit S, Luong L, Rumley A *et al.* Interleukin-6 gene -174 G > C and -572 G > C promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery by-pass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1458–1463.
- 15- Georges JL, Loukaci V, Poirier O, Evans A, Luc G, Arveiler D *et al.* Interleukin-6 gene polymorphisms and susceptibility to myocardial infarction: the ECTIM study. *J Mol Med* 2001; 79: 300–305.

ARTICLE ORIGINAL

Microbiological profile of postoperative peritonitis in intensive care units

Profil microbiologique des péritonites postopératoires dans les unités de soins intensifs

Sameh Boughattas,
Lamia Tilouche,
Cherifa Chaouch,
Farah Azouzi,
Mabrouka Ben Brahim,
Soumaya Ketata,
Olfa Bouallegue,
Noureddine Boujaafar,
Abdelhalim Trabelsi.

Laboratoire de microbiologie,
CHU Sahloul de Sousse

Auteur correspondant :
Sameh Boughattas

Adresse courriel :
sameh.boughattas@gmail.com

Abstract

Introduction

Postoperative peritonitis (POP) is a serious complication, difficult to control especially with the emergence of multidrug resistant bacteria. The aim of this work was to study the epidemiological characteristics and the bacteriological profile of POP.

Material and methods

This is a retrospective study over a period of 6 years, from 01/01/2014 to 31/12/2019.

Results

Thirty-nine cases were collected, 31 of which have a positive culture of peritoneal swab. POP were characterized by a male predominance (*sex-ratio*: 1.61). Patients over 60 years old were mainly affected (64.7%). The main antecedents observed were abdominal surgery (89.7%) and neoplastic disease (77%). The most frequent etiology of postoperative peritonitis was anastomotic leakage (38.5%). The culture was multi-microbial in 48.4% of cases. Sixty-nine strains have been isolated. Seventy one per cent were aerobic bacteria, 21.7% were anaerobic and 7.3% were yeasts. The distribution of germs varied according to the stage of the initial intervention. Enterobacteriaceae were more prevalent in the supramesocolic stage (62.5%). In the sub-mesocolic stage, anaerobes and enterobacteriaceae accounted respectively for 28.9% and 31.1% of isolated microorganism. Multidrug resistant bacteria (n=19) were isolated in 61.3% of cases.

Conclusion

Considering the high rate of multi-resistant bacteria, the prevention and management of POP is a major challenge. Constant analysis of microbiological data remains essential.

Key word : Postoperative peritonitis, epidemiology, bacteriology

Résumé

Introduction

Les péritonites postopératoires (PPO) sont des complications graves, difficile à contrôler surtout avec l'émergence de bactéries multi-résistantes. L'objectif de ce travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et le profil bactériologique des péritonites postopératoires.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 6 ans, allant du 01/01/2014 au 31/12/2019.

Résultats

Trente-neuf cas ont été colligés dont 31 à culture bactériologique positive. Les PPO sont à prédominance masculine (*sex-ratio* : 1.61) et touchent essentiellement les sujets de plus de 60 ans (64.7%). Les principaux antécédents observés sont la chirurgie abdominale (89.7%) et les néoplasies (77%). L'étiologie la plus fréquente est le lâchage des anastomoses (38.5%). La culture était plurimicrobienne dans 48.4% des cas. Soixante-neuf souches ont été isolées dont 71% sont des bactéries aérobies, 21.7% des anaérobies et 7.3 % des levures. La répartition des germes était variable selon l'étage de l'intervention initiale. Les entérobactéries primaient dans l'étage sus-mesocolique (62.5%). Quant à l'étage sous-mesocolique les anaérobies et les entérobactéries représentaient respectivement 28.9% et 31.1% des germes isolés. Les bactéries multi-résistantes (n=19) ont été isolées dans 61.3% des cas.

Conclusion

Devant un taux élevé de bactéries multi-résistantes, la prévention et la prise en charge des péritonites postopératoires posent un défi important et l'analyse régulière des données microbiologiques reste indispensable.

Mots clés : Péritonite postopératoire, épidémiologie, bactériologie

INTRODUCTION

Postoperative peritonitis (POP) corresponds to secondary and tertiary health care associated infection, occurring in the aftermath of abdominal surgery. The usual criteria for diagnosing peritonitis are less reliable because of the postoperative context. Untreated POP are rapidly associated with organ failure and a severe prognosis (1). In the same way, both late treatment and antibiotic therapy not considering all isolated germs are factors of therapeutic failure, persistence of infection, and even death (2, 3). Careful multidisciplinary management, involving surgeons, radiologists, intensive care anesthetists, and microbiologists, is therefore essential.

Unlike community acquired peritonitis in which the microbial findings reflect the usual digestive flora, in POP the microbial ecology is modified both in terms of bacterial type and susceptibility profile (3). Although several studies have been conducted on POP, few of them focused on microbiological data.

The aim of this work was to study epidemiological characteristics and microbial findings of POP diagnosed in the intensive care units as well as antibiotic susceptibility patterns of isolated bacteria for better therapeutic management.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective study carried out in the microbiology laboratory over a period of 6 years, from 01/01/2014 to 31/12/2019. The inclusion criteria was

intensive care units patients diagnosed with POP and having a peritoneal sample sent to laboratory.

Clinical and epidemiological data were collected from the patients' medical records. Data were analyzed using Excel software. Samples were processed according to the laboratory's standard methods. Identification of isolates was performed using the API identification galleries or VITEK 2 system cards (Biomérieux Inc). Antibiotic susceptibility was performed and interpreted according to Eucast/CASFM Guidelines using the agar diffusion method and Vitek 2 system (Biomérieux Inc).

RESULTS

During the study period, 39 cases of POP were managed at the intensive care units.

1. Epidemiological characteristics

Patients were predominantly male (61.8%) and over 60 years old in 64.7% of cases. The mean age was 63 years. Most cases (n=31) had two or three underlying diseases. Abdominal surgery (89.7%) was the most common past medical history followed by neoplastic disease (77%). Nearly 30% of patients had diabetes and around 70% had at least one chronic disease (Table I). Initial surgery characteristics are summarized in Table II. The most common etiology of POP was anastomotic leakage (38.5%) followed by intestinal perforation (17.9%).

Bacteriological and mycological characteristics Peritoneal fluid culture was positive in 31 cases. Negative cultures were observed following triple therapy with carbapenems, aminoglycosides and glycopeptides.

Table I : Underlying pathologies

Pathology	n	%
Abdominal surgery	35	89.7
Neoplasia	30	77
Chronic pathologies (renal, cardiovascular, pulmonary)	16	41
Diabetes	11	28.2
Radio-chemotherapy	3	7.7
Immunosuppressants	2	5.1
Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD)	1	2.6
Pulmonary tuberculosis	1	2.6
Adenomatous polyposis	1	2.6

n: Number of patients, % : Pathology frequency

Table II : Type and site of initial pathology

Site	Type of pathology	n	%
supramesocolic		12	30.8
Stomach	-Gastrictumor	3	7.7
	-Gastrectomy sleeve	2	5.1
Duodenum	-Duodenal adenocarcinoma	2	5.1
	-Duodenalulcer	1	2.6
Pancreas	-Pancreatic head tumor	2	5.1
Liver	-Hepatocellular carcinoma	1	2.6
Gallbladder	-Bladder tumor	1	2.6
Sub-mesocolic		25	64
Colon	-Hemorrhagic rectocolitis	1	2.6
	-Colon tumor	10	25.5
Rectum	-Tumor of the upper rectum	1	2.6
	-Tumor of the middle rectum	5	12.8
	-Tumor of the lower rectum	3	7.7
Small intestine	Occlusion	4	10.2
Appendix	Appendicitis	1	2.6
Others		2	5.2
	Urothelial carcinoma	1	2.6
Total	Details of the initial surgery not specified	1	2.6
		39	100

2. Distribution of isolated germs

Sixty-nine strains have been isolated. Seventy one per cent were aerobic bacteria, 21.7% were anaerobic and 7.3% were yeasts (Table III). Enterococci were isolated from 25.8% of POP positive culture. The culture was multi-microbial in 48.4% of cases (n=15). The distribution of germs was variable according to the stage of surgery (Table IV). Enterobacteriaceae were more prevalent in the supramesocolic stage (62.5%). In the sub-mesocolic stage, anaerobes and enterobacteriaceae accounted respectively for 28.9% and 31.1% of isolated microorganism.

2.2 Resistance profiles

Antimicrobial resistance profiles of Gram-negative

bacilli (GNB) are described in Table V. The two isolated strains of *Staphylococcus aureus* were resistant to methicillin without cross-resistance to aminoglycosides and fluoroquinolones. All strains of the genus *Streptococcus* were sensitive to the tested antibiotics. For enterococci, all strains of *Enterococcus faecalis* were sensitive to ampicillin and showed low level of resistance to aminoglycosides. All strains of *Enterococcus faecium* were resistant to beta-lactam antibiotics and showed a high level of resistance to aminoglycosides.

Two vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) were found and were only sensitive to linezolid.

Table III : Isolated germs from peritoneal samples

Germs	n	%
Aerobicgerms	49	71
Gram-negativebacilli	34	49.3
Enterobacteriaceae	27	39.1
<i>Escherichia coli</i>	12	17.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	13
Other Enterobacteriaceae	6	8.7
Non-fermenting Gram-negative bacilli	7	10.1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	4.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	5.8
Gram-positive Cocci	15	21.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2.9
<i>Streptococcus</i>	5	7.2
<i>Enterococcus</i>	8	11.6
Anaerobicgerms	15	21.7
<i>Prevotella</i>	7	10.1
<i>Bacteroides</i>	5	7.2
Others	3	4.3
Yeast	5	7.2
<i>Candida albicans</i>	4	5.8
<i>Candida glabrata</i>	1	1.4
Total	69	100

n= number of strains, % frequency

Table IV : Distribution of microorganisms according to the stage of the initial surgery

Germes (n=69)	Space		
	Supramesocolic n (%)	Sub-mesocolic n (%)	Supramesocolic and Sub-mesocolic n (%)
Enterobacteriaceae	10 (62.5)	14 (31.1)	3
Non fermenting Gram-negative bacilli	1 (6.2)	6 (13.3)	0
Gram-positive Cocci	2 (12.5)	11 (24.5)	2
Anaerobes	0	13 (28.9)	2
yeast	3 (18.8)	1 (2.2)	1
Total	16 (100)	45 (100)	8

n : number of strains, % : frequency in each space

Table V : Antibiotic Susceptibility profile of aerobic Gram-negative bacilli

Antibiotic	Aerobic Gram-negative bacilli		
	Enterobacteriaceae (n=27)	Non fermenting (n=7)	Total (n=34)
	R (n)	R (n)	R (n) (%)
Amoxicillin	27	NT	- -
Amoxicillin + clavulanicacid	19	NT	- -
Ticarcillin	23	4	27 (79.4)
Ticarcillin + clavulanicacid	NT	4	- -
Piperacillin	23	4	27 (79.4)
Piperacillin + Tazobactam	11	4	15 (44.1)
Cefuroxime	11	NT	- -
Cefotaxime	11	NT	- -
Ceftazidime	11	4	15 (44.1)
Ertapenem	3	NT	- -
Imipenem	3	4	7 (20.5)
Gentamicin	10	4	14 (41.1)
Amikacin	0	3	3 (8.8)
Ofloxacin	10	NT	-
Ciprofloxacin	9	4	13 (38.2)
Trimethoprim+			
Sulfamethoxazole	12	5	17 (50)
Fosfomycin	3	NT	- -

R : Resistant/ intermediate , n : number of strains, NT : Not tested

Concerning anaerobic bacteria, they were sensitive to imipenem, metronidazole as well as amoxicillin-clavulanic acid and piperacillin-tazobactam combinations. Resistance rates of these isolates were 33.3% to clindamycin and 86.6% to amoxicillin.

All strains of *Candida albicans* were susceptible to fluconazole and amphotericin B. The only strain of *Candida glabrata* was resistant to fluconazole but sensitive to echinocandins.

2.3 Multi-resistant bacteria

Multidrug-resistant (MDR) bacteria were isolated from 61.3% of POP positive culture and represent 38.8% of the aerobic germs isolated in our series. Among the 19 MDR strains, five were emerging extensively drug-resistant bacteria (eXDR): three strains of carbapenemase-producing enterobacteriaceae and two strains of VREF. The other MDR bacteria were third generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae (n=8), imipenem-resistant non fermenting GNB (n=4) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (n=2).

DISCUSSION

POP is a serious complication that raises two main issues for medical practitioners: difficult diagnosis and challenging treatment (3). As national studies on POP are extremely rare, it is crucial to identify POP specificities in order to get a better management.

1. Epidemiological characteristics

The mean age in our data was 63 years. This result was consistent with other published studies, where the mean age reported was around 60 years (4-7). This finding can be explained by the increased susceptibility of elderly subjects to infections due to immunosenescence, malnutrition, and a large number of age-related physiological and anatomical alterations (8).

The male predominance noticed in our data is in accordance with other studies conducted in Africa and Europe (4-7, 9, 10) and is probably related to etiological factors. In fact, digestive system neoplasms, a common reason for initial surgery in POP, is more prevalent in men than in women (11).

In our data, 77% of patients had a malignant pathology and 28.2% were diabetic. In two studies conducted in France, neoplastic disease was found to be around 40%, while diabetes was found in 10% to 19% of cases depending on the POP subgroup, but neither of these two parameters was considered a risk factor for persistent POP nor POP due to MDR bacteria (12, 13).

In our study, the initial surgery was digestive for almost all patients. Only one case of urological surgery was found. The colonic region was the most concerned site (28.1%) as in previous published data (40% to 51%) (4, 5, 14, 15). In 38.5% of cases, POP occurred as a result of anastomosis release causing a rupture of the gastrointestinal tract seal. Anastomosis release is a major complication in gastrointestinal surgery and the most common etiology of POP in several studies (32% to 66%) (4, 7, 10, 14, 15) despite all the advances in surgery.

2. Bacteriological and mycological characteristics

The nature of germs isolated in the POP varied according to the stage of the initial intervention. This finding is explained by the distribution of germs in the digestive system. Indeed, a large majority of aerobic germs is found in the stomach as well as in the jejunum. At the level of the ileum, there is an aero-anaerobic balance. However, in the colon, we find the most important bacterial load with a large majority of anaerobes (16).

In previous published studies *Escherichia coli* was the most commonly found enterobacterium (18 to 50%) followed either by the genus *klebsiella* or by the genus *Enterobacter* (13, 15, 17, 19). This is in accordance with our data showing a predominance of *Escherichia coli* (17.4%) and *Klebsiella pneumoniae* (13) Enterococci were isolated from 25.8% of the positive culture. In previous studies enterococci were found in 19 to 44% of cases (13-15). According to certain authors, isolation of enterococci from peritoneal fluid is associated with a high mortality rate, particularly when virulence factors are expressed (20-22). However in the study conducted by Seguin *et al.* (14), the presence of enterococci was associated with a higher rate of intraperitoneal abscess and did not affect the mortality rate.

In addition, some risk factors for intra-abdominal enterococcal infection have been identified: immunocompromised patient, prior antibiotic therapy with cephalosporin or broad-spectrum beta-lactam (23).

As for anaerobic germs, the *Bacteroides* genus was the most frequently found (7% to 17%) while the *Prevotella* genus was not particularly reported (13,15,17,18). However, in our study, the genus *Prevotella* was the most commonly found anerobe (10.1%) followed by the genus *Bacteroides* (7.2%).

As for MDR bacteria, they were isolated from 61.3% of positive culture in our data study. MDR bacteria were found in 41% of POP cases in the study presented by Augustin *et al.* (13) and in 17% of POP cases by Seguin *et al.* (18). These authors showed that hospitalization longer than 5 days and prior antibiotic therapy were two independent risk factors for MDR bacteria (18). Indeed, these two factors seem to have consequences on the patient's digestive flora. Moreover, the frequency of MDR bacteria can be particularly high in multiple surgical revisions and tertiary peritonitis. In fact it seems to be progressively increasing with the number of re-interventions (3,12). Seguin *et al.* reported that MDR bacteria were found in 75% of POP cases at the third reoperation (18), while Montravers *et al.* reported a 15% increase in MDR bacteria frequency at each reoperation (12).

Our study has its limitations, namely the small sample size and the absence of a control group for statistical validation of POP characteristics. Nevertheless, it highlights a fearsome infectious complication for which national publications focusing on microbiological data are lacking.

CONCLUSION

POP are frequently multi-microbial. Nature of isolated

germs varies according to the stage of the initial intervention. The antibiotic resistance rates are alarming in our institution. Therefore, the main challenges consist of preventing the spread of eXDR and rationalizing

broad-spectrum antibiotics prescription. Furthermore, local and national antibiotic treatment protocols must be established and regularly reevaluated on the basis of local microbiological data.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lefèvre JH, Parc Y. Péritonites postopératoires. EMC-Gastro-Entérologie. 2009;4(2):1-8 (9-045-A-10)-Doi : 10.1016/S1155-1968(09)43150-X.
2. Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF, Mira JP, Lortholary O, Leroy O, *et al.* Antifungal therapy for patients with proven or suspected Candida peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(2):117.e1-117.e8.
3. Montravers P, Lortat-Jacob B, Snauwaert A, BenRehouma M, Guivarch E, Ribeiro-Parenti L. Quoi de neuf dans la prise en charge des péritonites postopératoires. *Réanimation.* 2016;25(3):274-286.
4. Launey Y, Duteurtre B, Larmet R, Nessler N, Tawa A, Mallédant Y, *et al.* Risk factors for mortality in postoperative peritonitis in critically ill patients. *World J Crit Care Med.* 2017;6(1):48-55.
5. Grotelueschen R, Luetgehetmann M, Erbes J, Heidelmann LM, Grupp K, Karstens K, *et al.* Microbial findings, sensitivity and outcome in patients with postoperative peritonitis a retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2019;70: 63-69.
6. Alqarni A, Kantor E, Grall N, Tanaka S, Zappella N, Godement M, *et al.* Clinical characteristics and prognosis of bacteraemia during postoperative intra-abdominal infections. *Crit Care.* 2018;22(1):1-10.
7. Besignor T, Lefevre JH, Creavin B, Chafai N, Lescot T, Hor T, *et al.* Posoperative peritonitis after digestive tract surgery: surgical management and risk factors for morbidity and mortality, a cohort of 191 patients. *World J Surg.* 2018;42(11):3589-3598.
8. Gavazzi G, Krause K-H. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(11):659-666.
9. Touré AO, Cissé M, Ka I, Dieng M, Konaté I, Ka O, *et al.* Les sepsis intra-abdominaux diffus post-opératoires: aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques au service de chirurgie générale du CHU Aristide Le Dantec de Dakar. *Pan Afr Med J.* 2014;17(204).
10. Coulibaly B, Togola B, Traoré D, Coulibaly M, Diallo S, Sanogo S, *et al.* (Postoperative peritonitis in the Surgery B department of the Point G hospital). *Mali Med.* 2013;28(3):12-14.
11. Faivre J, Grosclaude P, Launoy G, Arveux P, Raverdy N, Menegoz F, *et al.* (Digestive cancers in France. Geographic distribution and estimation of national incidence). *Gastroenterol Clin Biol.* 1997;21(3):174-180.
12. Montravers P, Dufour G, Guglielminotti J, Desmard M, Muller C, Houissa H, *et al.* Dynamic changes of microbial flora and therapeutic consequences in persistent peritonitis. *Crit Care.* 2015;19(1):1-13.
13. Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse JP *et al.* Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care.* 2010;14(1):1-8.
14. Seguin P, Brianchon C, Launey Y, Laviolle B, Nessler N, Donnio P-Y, *et al.* Are enterococci playing a role in postoperative peritonitis in critically ill patients? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(7):1479-1485.
15. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, *et al.* The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1513-1519.
16. Chow AW, Evans GA, Nathens AB, Ball CG, Hansen G, Harding GK, *et al.* Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010;21(1):11-37.
17. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-Lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(8):2028-2033.
18. Seguin P, Fedun Y, Laviolle B, Nessler N, Donnio P-Y, Malledant Y. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):342-346.
19. Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, *et al.* Antimicrobial susceptibility of common pathogens isolated from postoperative intra-abdominal infections in Japan. *J Infect Chemother.* 2018;24(5):330-340.
20. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg.* 2002;89(3):361-367.
21. Dupont H, Friggeri A, Touzeau J, Airapetian N, Tinturier F, Lobjoie E, *et al.* Enterococci increase the morbidity and mortality associated with severe intra-abdominal infections in elderly patients hospitalized in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(10):2379-85.
22. Dupont H, Vael C, Muller-Serieys C, Chosidow D, Mantz J, Marmuse J-P, *et al.* Prospective evaluation of virulence factors of enterococci isolated from patients with peritonitis: impact on outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60(3):247-253.
23. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, Laterre P-F, *et al.* Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015;34(2):117-130.

ORIGINAL ARTICLE

Gestion des non conformités de contrôle interne de qualité dans un laboratoire de biochimie : de la théorie à la réalité

Managing internal quality control non conformities in a biochemistry laboratory from theory to reality

Sana Aboukacem¹,
Manel Ayoub²,
Afif Ba¹,
Maissa Bensaid³,
Sondes Abbessi³,
Zied Aouni²,
Chakib Mazigh¹

1 Service de biochimie clinique
de l'hôpital militaire de Tunis,
Tunis, Tunisie

2 Faculté de pharmacie de Monastir,
Monastir, Tunisie

3 Institut supérieur de biotechnologie
Sidi Thabet, Tunis, Tunisie

Auteur correspondant :
Sana Aboukacem

Adresse courriel :
saboukacem@yahoo.fr

Résumé

La gestion de contrôle interne de qualité s'impose dans tout laboratoire d'analyse médicale.

Nous avons réalisé une étude pour la gestion de contrôle interne de qualité de l'automate de chimie générale DxC 800 qui a commencé par le recueil de 82 non conformités puis leur classification en catégories dans un diagramme d'Ishikawa.

Cela a permis de projeter les principales causes de défaillances dans un diagramme de Pareto afin de cibler nos actions. Enfin, une analyse AMDEC a été faite pour instaurer un plan d'action adéquat.

Mots clés: *contrôle interne de qualité, diagramme de Pareto, analyse AMDEC*

Abstract

Internal quality control management is required in any medical laboratory. We carried out a study for the internal quality control management of the DxC 800 general chemistry automaton which began with the collection of 82 non-conformities and then their classification into categories in a diagram of Ishikawa. This allowed to project the main cause's failures in a Pareto diagram to target our actions. Finally, an FMEA analysis was conducted to establish an appropriate action plan.

Keywords: *Internal quality control, Pareto chart, FMECA analysis*

INTRODUCTION

La biologie clinique joue un rôle central dans la médecine actuelle. Elle a un apport diagnostic, thérapeutique et pronostique. Ainsi, la fiabilité des résultats est indispensable pour la pratique quotidienne de la médecine car un résultat erroné peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. C’est pour cette raison que la mise en place d’une stratégie de gestion de contrôle interne de qualité obéissant aux exigences de la norme NF EN ISO15189 s’impose dans tout laboratoire d’analyse médicale (1). Cette stratégie commence par une analyse de risques qui peuvent induire des résultats erronés (2, 3). L’objectif de ce travail était d’étudier les non conformités de contrôle interne de qualité de l’automate de chimie générale Dx800 assurant 70% de l’activité du laboratoire de biochimie clinique en identifiant les

sources d’erreur possibles afin de réaliser une analyse des modes de défaillances. Cette analyse s’effectue dans le but de s’aligner aux recommandations du groupe de travail LABAC, la SFBC et la FAEEQ et de se conformer à la norme d’accréditation NF EN ISO 151819 (2).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. L’automate Dx800

L’automate UniCelDxC 800 est un analyseur de biochimie générale. Il traite les différents fluides biologiques tels que le sérum, le plasma, l’urine et le liquide céphalorachidien. L’automate est composé par: un système de manipulation d’échantillons, un système de potentiométrie indirecte, un système de chimie modulaire, un système de chimie de cartouches. L’UniCel Dx800 traite et fournit les résultats des paramètres résumés par le tableau I.

Tableau I : Paramètres traités par l’automate Dx800.

<i>Electrolytes</i>	<i>Substrats</i>	<i>Enzymes</i>
Sodium	Urée	Aspartate
Potassium	Glucose	Alanine aminotransférase
Chlore	Phosphore	Phosphatase alcaline
Calcium	Bilirubine totale	Gamma glutamyltranspeptidase
Magnésium	Bilirubine directe	Lactate déshydrogénase
Fer	Cholestérol triglycéride Acide urique HDL cholestérol Créatinine Protides totaux	Créatine Kinase Amylase Lipase

2. Spécimen de CIQ

Le laboratoire utilise deux contrôles internes de qualité : celui du fabricant de l’automate et le CIQ Bio-Rad.

CIQ fournis par le fournisseur :

C’est un lot composé de trois échantillons CIQ de trois niveaux de concentration : bas, moyen et haut fournis par le fabricant (Tableau II).

CIQ lyphocheck chimie Bio-Rad

C’est un lot composé de deux échantillons CIQ de deux niveaux de concentration : bas et haut (Tableau III). L’interprétation des résultats se fait selon les règles de Westgard (4).

3. Identification des non conformités du CIQ :

L’identification de ces anomalies ainsi que leurs causes principales a été effectuée pendant trois mois consécutifs par une fiche de dysfonctionnement et un diagramme d’Ishikawa (5).

Fiche de dysfonctionnement

Nous nous sommes basés sur le guide technique SG2-03 « Ann Biol Clin 2010; 68 (Hors série no 1): 203-222 » et le guide SH GTA 06 (2014) « Guide technique d’accréditation contrôle de qualité en biologie Médicale » de la COFRAC pour élaborer une fiche de dysfonctionnement du CIQ (6, 7).

Tableau II : paramètres d'identification des CIQ.

<i>Paramètres</i>	<i>Contrôle niveau bas</i>	<i>Contrôle niveau moyen</i>	<i>Contrôle niveau Haut</i>
Nom commercial	SYNCHRON Control multilevel		
	Level 1	Level 2	Level 3
Référence :	657365		
Numéro de lot :	M607701	M607702	M607703
Conditions de conservation :	Entre -15 et -20°C jusqu'à la date de péremption		

Tableau III : paramètres d'identification de lyphocheck.

<i>Paramètres</i>	<i>Lyphocheck niveau bas</i>	<i>Lyphocheck niveau haut</i>
Nom commercial	Lyphocheck Assayed Chemistry Control	
	Level 1	Level 2
Référence :	C-310-5	C-315-5
Numéro de lot	26431	26432
Conditions de conservation :	Entre 2 et 8°C jusqu'à la date de péremption	

Diagramme d'Ishikawa (5M) :

Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme de causes/effets ou «en arêtes de poisson» permet d'analyser les grandes catégories de **causes** pouvant induire une anomalie de CIQ.

Diagramme de Pareto :

Le diagramme de Pareto est également appelé **méthode «ABC»** ou **règle des 80/20** (20% des causes produisent 80% du nombre total d'effets).

C'est un outil graphique d'analyse qui permet d'identifier l'importance relative de chaque catégorie de causes en comparant leurs fréquences d'apparition. Ce diagramme permet d'identifier les causes les plus importantes pour prendre des mesures ciblées pour améliorer une situation.

Afin de réduire les non-conformités et d'atteindre l'objectif de maîtriser le contrôle interne de qualité, une analyse des risques a été effectuée pour établir un plan d'action faisant face à ces risques.

4. Analyse des risques du CIQ :

Définition du risque :

Selon la norme ISO 9001 : « Le risque qualité est l'effet de l'incertitude sur un résultat escompté » (8).

Management des risques :

Selon la norme 31000 :2018 « Management du risque-Lignes directrices » : « Le management du risque est une activité itérative qui aide les organismes à développer une stratégie, atteindre des objectifs et prendre des décisions éclairées. » (9).

Analyse AMDEC « analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leurs criticité » :

L'AMDEC est une méthode spécifiquement conçue pour identifier les modes de défaillance.

Calcul de la criticité :

La criticité résulte d'une double cotation quantifiée :

- Note «G» : Gravité ou sévérité de l'effet du défaut ou de la défaillance

- Note «O» : Occurrence ou fréquence d'apparition de la cause

La criticité est obtenue par le produit des deux notes :

$$\text{Criticité (C)} = \text{Gravité (G)} \times \text{Fréquence (F)}$$

Plan d'action :

Un plan d'action vise à planifier les différentes actions nécessaires à la poursuite d'un objectif. C'est un tableau qui décrit l'organisation des actions à entreprendre en précisant les responsables ou intervenants et les moyens à utiliser.

RÉSULTATS

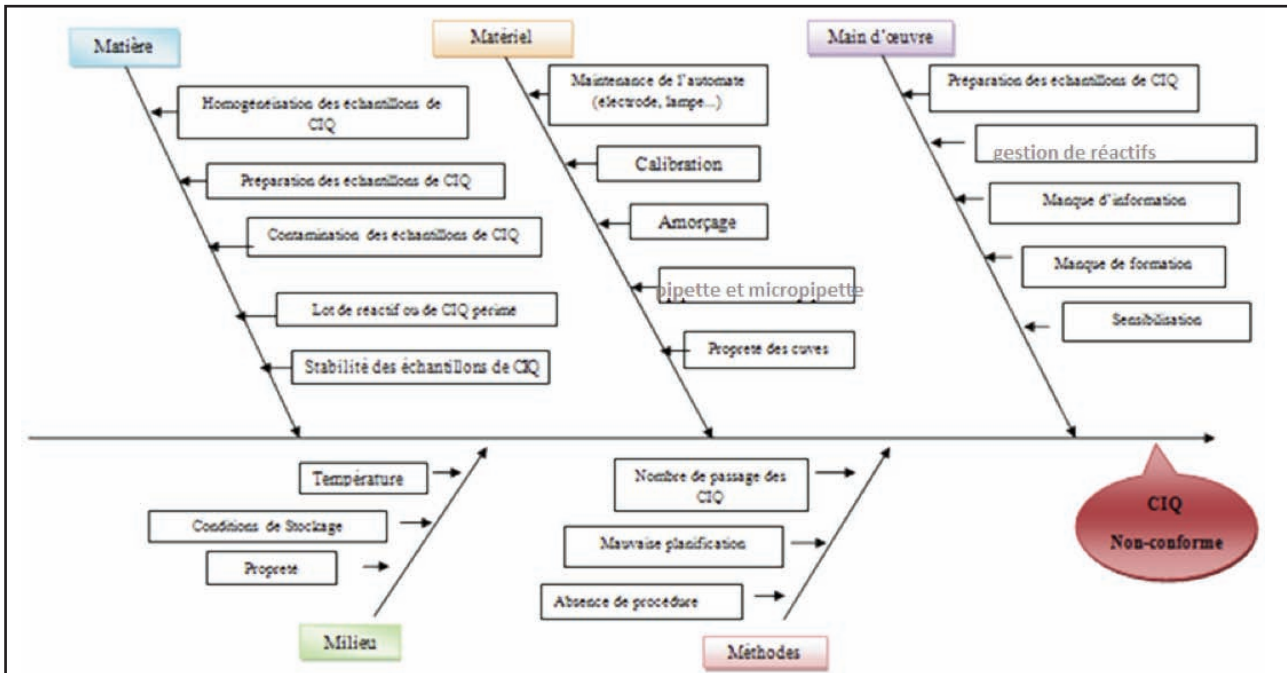
Identification et analyse des non conformités :

Le passage des échantillons de contrôle du fabricant et ceux de biorad s'effectue avant et après que les spécimens des patients ne soient analysés. La validation du CIQ se fait selon les règles de Westgard. Nous avons recueilli 82 non conformités du CIQ.

Diagramme d'ISHIKAWA (5M) :

Les principales causes qui sont à l'origine des non-conformités du contrôle interne de qualité (CIQ) ont été classées en 5 catégories (Matériel, Méthode, Main d'œuvre, Matière et Milieu) et ont été illustrées sous forme d'un diagramme d'ISHIKAWA(Figure1).

Figure 1 : Classification des causes de non conformités selon le diagramme d'ISHIKAWA



L'identification des non conformités responsables des écarts survenus lors du passage de CIQ a permis d'établir un diagramme de Pareto qui a classé les priorités de causes.

Les causes possibles d'un CIQ non conforme ont été classées par catégorie dans le diagramme d'ISHIKAWA. Lors de la réalisation des analyses, nous avons constaté que les causes qui sont à l'origine de la plupart des non conformités de CIQ sont :

- La mauvaise préparation des échantillons de CIQ
- La péremption des lots de CIQ et de réactifs
- La maintenance de l'automate
- La calibration et l'amorçage de l'automate
- Le défaut d'information, formation et sensibilisation du personnel
- L'absence d'une procédure de gestion de CIQ

Diagramme de Pareto :

Afin d'établir un diagramme de Pareto, nous avons quantifié les fréquences des principales causes qui étaient à l'origine des non conformités de CIQ relevées

à partir du « registre de signalement des non-conformités de CIQ de l'automate Dx C 800 ». Les causes, les fréquences, les fréquences cumulées ainsi que les pourcentages cumulés ont été représentés dans un tableau (Tableau IV).

Ensuite, les catégories de causes ont été projetées sur le diagramme de Pareto (Figure 2). D'après le diagramme de Pareto, il ressort que les causes de 80% des non conformités se répartissaient comme suit : une anomalie due à la gestion des spécimens de contrôle(englobant la reconstitution de l'échantillon de CIQ, sa conservation, le non-respect de la date de péremption et la confusion d'un aliquote) dans 58,5 % des cas, une anomalie de calibration ou d'étalonnage dans 18,3 % des cas et une anomalie de maintenance (non-respect des délais de maintenance préventive) dans 8,54 % des cas.

Analyse des risques

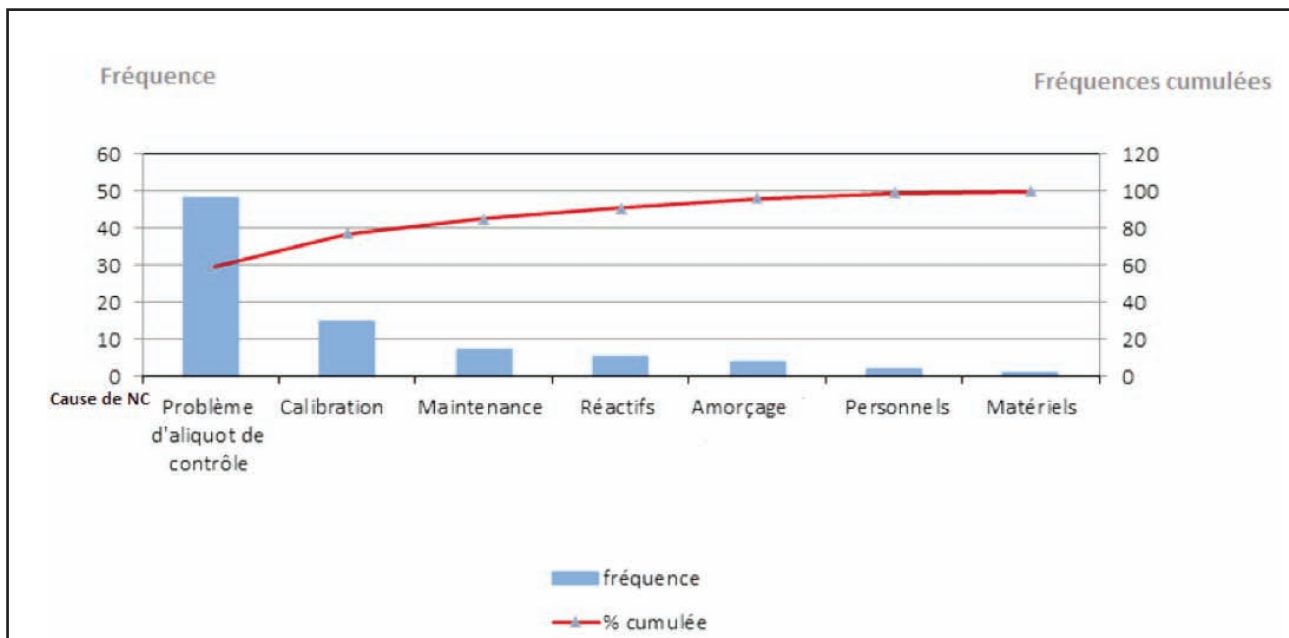
Analyse AMDEC

Afin de corriger ces non conformités, l'analyse des risques a été faite par la méthode AMDEC qui permet

Tableau IV : Sources des non conformités du CIQ.

Causes	nombre %	Fréquences	Fréquences Cumulées%
Problème d'aliquote de contrôle	48	58,5	58,5
Calibration de l'automate	15	18,3	76,8
Maintenance de l'automate	7	8,54	85,34
Réactifs	5	6,1	91,44
Amorçage de l'automate	4	4,9	96,34
Personnels	2	2,44	98,78
Matériel	1	1,22	100
Total	82		

Figure 2 : Diagramme de Pareto représentant les catégories de causes de non conformités



d'identifier pour chaque risque les causes et les effets pour quantifier la gravité et la fréquence de chaque risque. Pour estimer la gravité des risques, on s'est basé sur l'impact de la défaillance sur la conformité des résultats du CIQ (Tableaux V et VI).

Criticité (C) = Gravité (G) x Fréquence(F)

✓ Si $1 \leq C \leq 3$: Risque mineur → Acceptable

✓ Si $4 \leq C \leq 6$: Risque critique → Acceptable sous contrôle Acceptable sous

✓ Si $C > 6$: Risque très critique → Inacceptable

Plan d'action

Pour pallier aux risques critiques, un plan d'action a été mis en place (Tableau VII).

Tableau V : Grille de cotation de gravité.

Niveau de gravité	Indice	Définitions
Mineur	1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Résultats de CIQ restent conformes : situées dans l'intervalle [-2ET ; +2ET]. ➤ Série d'analyse validée.
Moyenne	2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Résultats de CIQ dérivent de leurs valeurs cibles. ➤ Série validée avec vigilance.
Grave	3	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Résultats de CIQ non conforme : dépassent l'intervalle [-3ET ; +3ET] ➤ Série d'analyse rejetée.

Tableau VI: Grille de cotation de la fréquence.

Niveau de la fréquence	Indice	Définitions
Faible	1	Défaillance rare
Moyenne	2	Défaillance peu fréquente
Grave	3	Défaillance fréquente

Tableau VII : Plan d'action

Risque	Action face aux risques	Responsable	Moyens à Utiliser	Echéance
Anomalie de maintenance préventive de l'automate	<ul style="list-style-type: none"> • Organiser des séances de maintenance préventive par le fournisseur de l'automate DxC 800. • Planifier un programme de formation de maintenance préventive pour les techniciens du laboratoire. • Se référer à une procédure de maintenance 	<ul style="list-style-type: none"> - Fournisseur de l'automate - Technicien de maintenance - Technicien de maintenance - Responsable qualité - Techniciens 	<ul style="list-style-type: none"> -Fiche technique de l'automate - étalonnage des pipettes et des micropipettes - étalonnage des thermomètres. -Formations -Procédure 	1 mois
Mauvaise gestion de réactifs et de spécimens de CIQ	<ul style="list-style-type: none"> • Désignation d'un responsable de gestion de réactifs • Désignation d'un responsable des échantillons de CIQ 	<ul style="list-style-type: none"> - Responsable - Qualité - Techniciens - biologistes 	<ul style="list-style-type: none"> -Procédure -Formations 	1 mois

DISCUSSION

La norme ISO 15189 v2012 indique (§ 5.6.2.1) que «Le laboratoire doit concevoir des procédures de contrôle (interne) de qualité permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est bien obtenue» (1).

Dans notre travail, nous avons étudié les non conformités de CIQ sur une période de 3 mois afin d'assurer une gestion de CIQ qui s'aligne aux recommandations des sociétés savantes.

Nous avons détecté 82 non conformités dont les différentes causes ont été projetées sur un diagramme d'ISHIKAWA puis un diagramme de Pareto qui nous a permis de constater que plus que 80 % des NC sont dues principalement à des anomalies de gestions de spécimens de CIQ et des anomalies de manipulation de l'automate (maintenance, étalonnage, amorçage...). Puis, nous avons effectué une analyse AMDEC pour cerner les modes de défaillance afin d'établir un plan d'action pour corriger ces anomalies.

Une étude similaire faite par Bouanaya a relevé des non-conformités au niveau de l'utilisation des contrôle internes comme l'absence des conduites à tenir formalisées en cas des résultats hors contrôle, et le changement fréquent des lots des réactifs (10).

Toutefois, malgré la multitude de théories et de procédures établies par les sociétés savantes en qualilogie, la gestion du contrôle interne de qualité n'est pas toujours simple et le praticien s'affronte à plusieurs difficultés.

Le premier problème concerne le choix de la stratégie de gestion de CIQ qui n'est pas standardisée et qui doit être choisie en fonction des performances analytiques de la méthode et des besoins cliniques du paramètre. Ainsi, face aux multitudes de théories, le biologiste doit être vigilant pour adapter un procédé de CIQ (nombre de valeurs et choix des règles) (11).

Le deuxième problème qui se pose c'est « Quand faut-il passer un contrôle interne de qualité ? », d'où émane la fameuse question comment définir une série d'analyse ? En effet, selon nos recherches bibliographiques le nombre de spécimen requis pour définir une série n'est pas mentionné par les lignes directrices des guides élaborés par les sociétés savantes.

En Tunisie, le guide de bonne pratique de laboratoire parle de la notion de série sans la définir « Le contrôle interne de qualité permet de déceler les anomalies et les erreurs de mesure pour y remédier immédiatement et en éviter la répétition. En effet, il consiste à faire passer dans les séries journalières d'analyse des spécimens de contrôle. Ces derniers ne doivent pas être traités d'une façon particulière pour optimiser artificiellement leurs résultats. Les échantillons de contrôle ne peuvent en aucun cas se substituer aux échantillons de calibrage et vice versa. La procédure du contrôle interne de qualité doit préciser la fréquence de passage des échantillons de contrôle, les valeurs limites acceptables pour chaque élément et les mesures à prendre en cas d'anomalies constatées » (12).

En France, « le guide technique d'accréditation : contrôle de qualité en biologie médicale SH GTA 06 du COFRAC » ne cerne pas non plus cette notion de série et laisse la liberté au biologiste pour définir le nombre d'échantillons traités imposant un passage de CIQ selon

le débit de travail «La détermination de la fréquence des contrôles relève d'une analyse de risques, chaque laboratoire définit pour chaque type d'examen la fréquence optimale ». Le guide propose un exemple « A titre d'exemples : • En cas de grande série (300 échantillons): analyser 2 contrôles (à 2 niveaux) environ tous les 50 à 100 échantillons en fonction de la robustesse de la technique. La stratégie de deux contrôles simultanés permet une interprétation immédiate avec une confirmation ou une infirmation de la conformité. • En cas de travail en urgence, « au coup par coup » : la fréquence des contrôles est à définir en fonction du temps, par exemple 2 contrôles à 2 niveaux toutes les 8 heures ».

Ceci paraît être trop ambitieux pour gérer les grands débits des laboratoires de nos centres hospitalo-universitaires qui peuvent atteindre 1000 échantillons par jour. Selon le SH GTA 06, un tel nombre de spécimens requiert 10 à 20 passages de CIQ ce qui constitue une énorme contrainte budgétaire selon nos moyens.

CONCLUSION

Nous avons collecté les causes des non conformités du CIQ à partir d'un diagramme d'ISHIKAWA à partir duquel nous avons extrapolé les principales causes de défaillance dans un diagramme de Pareto suivie d'une analyse des modes de défaillance par la méthode AMDEC afin de cibler nos actions correctives. Un suivi de l'efficacité de ces actions sera assuré pour clôturer ces fiches de non conformité. Ainsi la gestion efficace du CIQ permettra la maîtrise de la fidélité des résultats des paramètres concernés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **NF EN ISO 15189**. Medical laboratories – Requirement for quality and competence. Geneva: ISO, 2012.
2. Recommandations pour la mise en place et le suivi des contrôles de qualité dans les laboratoires de biologie médicale. *Ann Biol Clin* 2019 ; 77 (5) : 577-597.
3. Mackey MA, Badrick TC. Steady state errors and risk of a QC strategy. *Clin Biochem*. 2019; 64:37-43.
4. Site web. www.Westgard.com
5. **Norme ISO 17000:2004**. «Évaluation de la conformité- Vocabulaire et principes généraux», <https://www.iso.org/fr/standard/29316.html>.
6. **Giroud C, Arnaud J, Adjidé V, Vassault A**. Contrôle interne de qualité. *Ann biol clin*. 2010; 68(1):203-222.
7. **COFRAC. SH GTA 06(2014)**. Guide technique d'accréditation « contrôle de qualité en biologie Médicale », <http://www.cofrac.fr/documentation/SH-GTA-06>.
8. Norme ISO 9001 :2015. Système de management de la qualité- Exigences
9. **Norme ISO 31000:2018**. «Management du risque — Lignes directrices », www.iso.org.fr.
10. Bouanaya I. Gestion du contrôle interne de la qualité.(Internet) (Thesis). 2019 [cité 15 août 2021]. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/17587>.
11. Bugni E, Cohen R, Mazellier C. Stratégie de gestion du contrôle interne de qualité en laboratoire de biologie médicale CIQ en LBM : gare au mélange des théories ! *Ann Biol Clin*. 2017; 75(6):637-645.
12. Le guide de bonne pratique de laboratoire. République tunisienne. Version 2010. « Arrêté du ministère de la santé publique en date du 12 mai 2011, Journal Officiel de la République Tunisienne n°36 du 20 mai 2011. »



La Société Tunisienne de Biologie Clinique

Organise en collaboration avec

**La Fédération Internationale Francophone
de Biologie Clinique et Médecine de Laboratoire**

Les 1^{ères} Journées Tunisiennes de Biologie Praticienne

**Les 12 et 13 Novembre 2021
À l'Espace Arena, Lac 1 - Tunis**

Thèmes scientifiques

Biologie et grossesse

- Dysthyroïdies et grossesse
- Les nouveaux marqueurs de la pré-éclampsie
- Diagnostic microbiologique des infections uro-génitales au cours de la grossesse

Session francophone en collaboration avec la FIFBCML

- Les biomarqueurs du traumatisme crânien léger
- Exploration de la fonction rénale : quoi de neuf?
- Crise sanitaire : comment capitaliser sur les leçons retenues pour anticiper les futures menaces?

Ateliers

- Diagnostic biologique du lupus anticoagulant
- Dépistage prénatal de la T21 et DPNI

Table ronde

FIFBCML : horizons et perspectives

www.stbc.org.tn



Thèmes	Lieu	Date	Coordinateurs
Exploration des allergies alimentaires	TUNIS	08/10/2021	Samar SAMMOUD Yousr GALAI
Contrôle microbiologique de l'eau et des surfaces dans les structures de soins	SFAX	05/11/2021	Salma HACHICHA Yomna BEN LAMINE
Spermogramme	TUNIS	26/11/2021	Ahmed CHARGUI Hajer BATTIKH
Dosage des chaînes légères libres : prélèvements biologiques et intérêts	TUNIS	10/12/2021	Ahlem BEN HMID Yousr GALAI
Electrophorèse de l'hémoglobine : difficultés d'interprétation	BEJA	07/01/2022	Souheil OMAR Sana HAMMAMI
Diagnostic microscopique de la leishmaniose cutanée et du paludisme	TUNIS	21/01/2022	Karim AOUN Aicha KALLEL
Validation de l'hémogramme	GABES	04/02/2022	Mouna SASSI Manel CHAABANE
Absorption atomique, GC/MS et LC/MS/MS	TUNIS	25/02/2022	Abderrazek HEDHILI Khalil BEN ABDALLAH
Approche 6 sigma : mise en place et suivi des contrôles de qualité	TUNIS	04/03/2022	Neziha KAABACHI Sana HAMMAMI
Démarche de la recherche des anticorps devant une maladie auto-immune du système nerveux central	TUNIS	11/03/2022	Maryam SELLAMI Yousr GALAI
Diagnostic de la toxoplasmose	TUNIS	01/04/2022	Kalthoum KALLEL Aicha KALLEL
Les bonnes pratiques en immunohématologie	TUNIS	10/06/2022	Slama HMIDA Manel CHAABANE
Méthodes diagnostiques des infections à Helicobacter pylori	WEBINAIRE		Chedlia FENDRI Hajer BATTIKH

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Introduction

La Revue Tunisienne de Biologie Clinique (RTBC) est publiée par la Société Tunisienne de biologie Clinique. Les sujets publiés se rapportent à tous les aspects et toutes les disciplines de la Biologie Clinique.

La revue accepte les articles revue générale, les articles de recherche, les articles originaux, les présentations de cas pratiques, les notes de formation continue, les revues de presse ou de livres et les lettres à l'éditeur.

Les manuscrits soumis à la RTBC ne doivent pas avoir fait l'objet de publication antérieure. Tous les documents reçus sont sujets à une révision éditoriale à des fins de conformité avec le style adopté par le Journal.

Les principes éthiques doivent être pris en considération dans la préparation et la publication des manuscrits.

Les auteurs doivent clairement déclarer tout conflit d'intérêt en rapport avec le sujet.

Tous les articles sont examinés par au moins deux lecteurs anonymes sélectionnés par le comité de rédaction. Les noms des auteurs ne sont pas déclarés aux lecteurs. Le comité de rédaction s'assurera qu'il n'y a pas de conflit d'intérêts dans l'attribution des lecteurs.

Les seules exceptions à la règle de double lecture anonyme sont :

- les éditoriaux sollicités, qui peuvent dans certains cas n'être évalués que par le seul Comité de Rédaction ou par un seul lecteur extérieur ;
- les textes validés par des sociétés savantes (recommandations, consensus, etc.), et de façon générale les textes officiels, qui sont publiés sous leur forme originale sans aucune modification. Les modalités d'évaluation sont simplifiées et peuvent varier pour les numéros supplémentaires et spéciaux.

Les articles et tous les autres documents imprimés et publiés dans la RTBC représentent les opinions de leurs auteurs et ne reflètent nullement les idées de l'éditeur ou du bureau exécutif de la Société Tunisienne de Biologie Clinique.

La langue de soumission

Les manuscrits publiés par la RTBC peuvent être rédigés en français, en anglais ou en arabe. Le titre, le résumé et les mots clés doivent être fournis dans deux langues dont obligatoirement l'anglais.

Les noms et les unités des substances chimiques ou biologiques devraient suivre les recommandations de l'IUPAC-IUBMB et de l'IFCC.

Les types de manuscrits

Les articles originaux : Ils ont pour objet de présenter un travail original se rapportant à la biologie clinique pour la résolution de problèmes en pathologie humaine.

Les manuscrits soumis devraient présenter des informations concises et bien organisées et ne doivent pas dépasser les 20 pages (illustrations, références et résumé compris). Ils doivent comporter les sections suivantes dans l'ordre : une page titre, une page résumé et mots clés, les pages tableaux et figures et les pages comportant notamment les chapitres: introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion et références.

Les articles de revue générale : ce sont des articles de synthèse ayants pour objet de présenter une mise au point des connaissances ou de souligner les acquisitions récentes. Ils sont rédigés par des experts ayant effectué des recherches sur le sujet s'y rapportant et sont souvent publiés sur la base d'invitation par le comité de rédaction. Des suggestions au rédacteur en chef peuvent toutefois être avancées. Les mises au point ne doivent pas comporter plus de 70 références; Les recommandations pour la rédaction sont identiques à celles concernant les articles originaux.

Communication courte : c'est un espace réservé à des articles consacré à l'exercice quotidien de la biologie (évaluation technique et réactovigilance, cas clinique, valeurs sémiologiques des analyses, management des laboratoires, informations utiles pour la formation continue ...). Ces communications doivent comporter moins de 2000 mots, deux tableaux ou figures et moins de 20 références.

La Lettre à l'éditeur : Cette rubrique vous permet de réagir et d'envoyer vos questions ou commentaires sur les articles publiés par la RTBC. La lettre à l'éditeur peut aussi concerner une nouveauté ou un évènement en biologie clinique. La lettre doit être concise et peut inclure une figure ou un tableau. La pertinence et la compatibilité éthiques des lettres seront examinées par le comité de rédaction. Les lettres à la rédaction ne doivent pas excéder 2 pages ni comporter plus d'un tableau ou figure et 5 références bibliographiques.

Préparation des manuscrits

Les manuscrits doivent être rédigés en format Word avec une interligne de 1,5, une police Times News Roman de 12 avec 1 marge de 2,5 cm des 4 côtés de la page avec une pagination.

La page de titre : Cette page doit contenir les éléments suivants:

- Le titre en français ou arabe et le titre en anglais,
- Le type du manuscrit,
- Les Noms et Prénoms dans l'ordre des auteurs suivi chacun par le numéro (mis entre parenthèse) de son adresse professionnelle
- Les numéros et adresses professionnelles de chaque auteur.
- Les coordonnées du correspondant : nom de l'auteur, titre, adresse professionnelle, et adresse e-mail.
- Les remerciements éventuels.

Le titre doit clairement refléter le contenu du manuscrit et ne doit pas dépasser 15 mots.

Le résumé : les résumés en Français ou Arabe et en anglais doivent être composés de 180 à 220 mots et comporter l'introduction, les objectifs, les méthodes, les résultats et les conclusions de l'étude. Le résumé ne doit contenir aucune abréviation ni référence.

Les mots clés : sont mis dans la page des résumés. 3 à 8 mots clés doivent être fournis dans deux langues (dont obligatoirement l'anglais). Il est de première importance que les mots clés soient en conformité avec le MeSH (accessible notamment par la page principale de PubMed).

Les unités et les abréviations : Les données numériques doivent être déclarées en unités SI. L'utilisation des unités locales non SI est autorisée sous réserve de mettre entre parenthèse l'équivalent en SI.

Dans le manuscrit les abréviations doivent être explicitées (données entre parenthèses) à leur première apparition dans le texte. Toutes les abréviations doivent être au format internationalement reconnu.

Les tableaux : Ils doivent être présentés sur des pages séparées du texte et numérotés consécutivement en chiffres romains dans l'ordre d'apparition dans le texte. Chaque tableau doit comporter un titre au-dessus. Les notes de bas de page peuvent être insérées lorsque c'est nécessaire.

Les figures : elles sont numérotées en chiffres arabes par ordre d'apparition dans le texte. Les numéros, les titres et les légendes des figures doivent être mis en dessous et sur une même page.

Les références : Les références doivent être classées par ordre numérique à la fin de l'article en fonction de l'ordre de citation dans le texte. Les noms abrégés des revues doivent être conformes aux recommandations de MEDLINE disponibles à l'adresse suivante www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.

Seuls les articles publiés ou sous presse peuvent être inclus.

• *Exemples de références:*

o *Article d'une revue :*

Panteghini M, Forest JC. Standardization in laboratory medicine: new challenges. Clin Chim Acta 2005;355:1-12.

o *Article d'un Livre*

Panteghini M, Bais R, Van Solinge WW. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2006:597-643.

Pour Soumettre un article :

Pour soumettre un article vous devez accéder au site [http://www.rtbc.org.tn /](http://www.rtbc.org.tn/).

Pour commencer la soumission d'un manuscrit il faudrait tout d'abord vous connecter à votre compte. Si vous n'êtes pas membre du site de la RTBC il faudra créer un compte.

La soumission se fera en 10 étapes successives et vous devez préparer les fichiers suivants :

- le titre en français et en anglais
- une seule page contenant uniquement le titre de l'article, les auteurs et leurs institutions ainsi que le nom et l'adresse complète (avec email, n° de tel mobile et adresse) de l'auteur correspondant
- le résumé en français et en anglais
- les mots clés
- le fichier principal de votre article ne doit comporter ni titre, ni auteur ni aucun signe permettant de reconnaître son origine (afin de garantir le maximum d'impartialité dans le processus d'évaluation)
- un document à part contenant les tableaux et figures avec leurs numéros et titres
- les images à insérer doivent être au format imprimable Jpg (300 pixels/pouce), .PSD, .Tiff ou AI)..
- le formulaire de cession de Copyright : Le manuscrit doit être accompagné d'une lettre indiquant que:
 - o Tous les co-auteurs ont accepté de soumettre le manuscrit à la revue,
 - o Les conclusions n'ont pas été publiées ailleurs;
 - o Le manuscrit n'est pas actuellement à l'étude par une autre revue,Les droits d'auteurs du manuscrit sont cédés à la Société Tunisienne de Biologie Clinique.
Le formulaire de consentement est téléchargeable sur le site de la revue (www.rtbc.org.tn)

Les Caractères accentués ne doivent pas être utilisés dans les noms des documents. Evitez d'utiliser MS Power Point pour les textes, tableaux et figures.

La soumission en ligne se fait en 10 étapes. Tant que vous n'avez pas validé définitivement votre soumission qui se trouve à la dernière étape vous aurez toujours l'occasion de la modifier. Vous pouvez à tout moment interrompre la soumission. Les étapes déjà saisies ne seront pas perdues et vous aurez la possibilité de la continuer en accédant à l'espace «Mes Soumissions».

Principes éthiques applicables aux recherches in vivo impliquant des sujets humains et animaux : Tous les manuscrits rapportant des études impliquant des sujets humains ou des animaux doivent être accompagnés d'une lettre d'approbation obtenue du comité d'éthique de l'institution où le travail est accompli. Le comité de rédaction se réserve le droit de demander des rapports similaires pour les études in vitro.

Les adresses postales et email de la revue et du comité de rédaction sont accessibles sur le site web de la STBC : <http://www.stbc.org.tn>

Ces instructions aux auteurs sont conformes aux «Exigences uniformes pour les manuscrits présentés aux revues biomédicales», préparé par le Comité international des rédacteurs de revues médicales (<http://www.icmje.org>) .

Dernière mise à jour : Mars 2015

