



# Le bilan martial

Dr Thierry Ménard, Biologiste Médical

## Groupe Biolyss



www.laboratoirebiolyss.fr

www.biolyss.fr/spip.php?rubrique3

Présentation **Laboratoires** Informations patients Assurance qualité Contacts Résultats d'analyses



### LABORATOIRES



#### 8 laboratoires d'analyses médicales en Limousin...

Cliquez sur le laboratoire d'analyses médicales de votre choix et accéder aux informations utiles le concernant (coordonnées, horaires d'ouverture, nom des biologistes...)

**A Limoges**

- 1 Laboratoire Carnot-centre →
- 2 Laboratoire Garibaldi →
- 3 Laboratoire Louis Blanc →
- 4 Laboratoire du Roussillon →
- 5 Laboratoire Saint-Lazare →

**A Bellac**

- 6 Laboratoire de Bellac →

**A Guéret**

- 7 Laboratoire de Guéret →

**A La Souterraine**

- 8 Laboratoire de La Souterraine →

biolys - vous contacter

www.biolys.fr/spip.php?rubrique6

CONTACTS

Ecrivez-nous

\* Informations obligatoires

\* Laboratoire contacté: Laboratoire Carnot-centre

\* Civilité: Mlle

\* Votre nom: \_\_\_\_\_

Votre nom de jeune fille: \_\_\_\_\_

Votre prénom: \_\_\_\_\_

Votre adresse postale: \_\_\_\_\_

Code postal et ville: \_\_\_\_\_

Votre téléphone: \_\_\_\_\_









\* Votre e-mail: \_\_\_\_\_

\* Votre message: \_\_\_\_\_

En continuant avec les dispositions de la loi informatique et liberté, vous disposez d'un droit de consultation, de rectification et de retrait et vos données personnelles. Pour exercer, contactez BIOLYS via ce formulaire.

Envoyer >

Les biologistes Biolys

Corinne AUPETIT  c.aupetit@biolys.fr	Xavier BALAYOINE  x.balayoine@biolys.fr	Brigitte DAVID  b.david@biolys.fr
Jean-Michel FILLOUX  jm.filloux@biolys.fr	Isabelle LENOIR  i.lenoir@biolys.fr	Sylvie MAACH-BARBARIE  s.maach@biolys.fr
Denis MARS  d.mars@biolys.fr	Thierry MENARD  t.menard@biolys.fr	Lionel MORELET  l.morelet@biolys.fr
Thierry NICOT  t.nicot@biolys.fr	Bernard NIOCEL  b.niocel@biolys.fr	Jean-François PEROTTO  jf.perotto@biolys.fr
Fabienne PONSON  f.ponson@biolys.fr	Eric SEVIN  e.sevin@biolys.fr	

## Le fer en physiologie

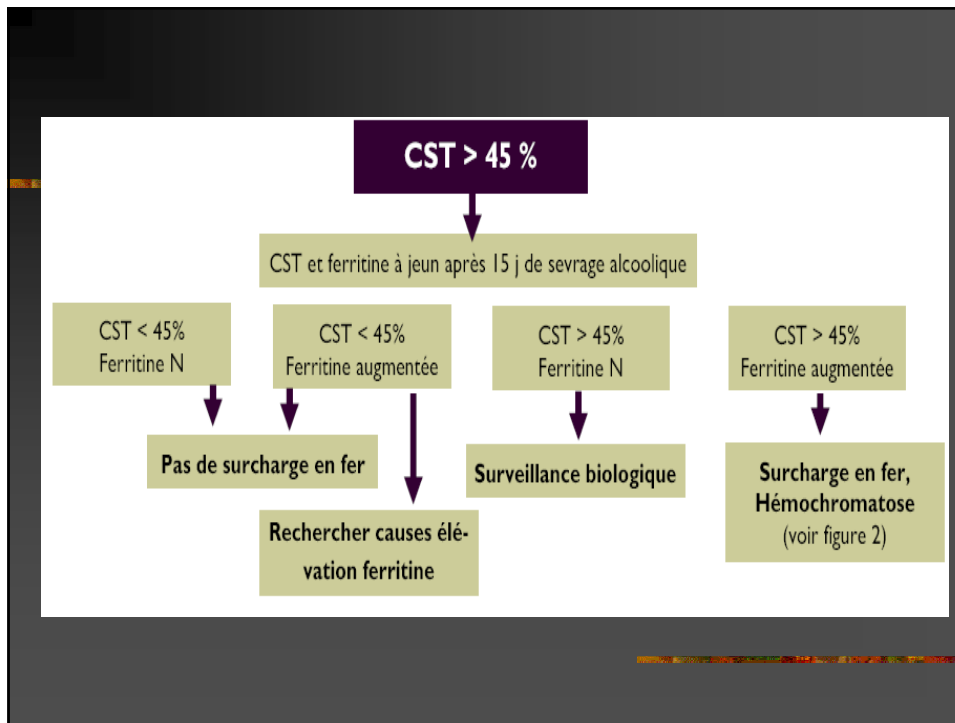
- **TRANSPORT:** par la transferrine. Un récepteur à la transferrine est largement présent dans de nombreux tissus (notamment précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse). C'est grâce à lui que les cellules peuvent internaliser le fer nécessaire à leurs besoins. Saturée à 30% physiologiquement (pas de fer circulant non lié).
- **STOCKAGE:** principalement ferritine, de localisation surtout intracellulaire (foie, rate) mais aussi circulante. Hémosidérine à moindre degré
- **REGULATION:** hepcidine. Puissante action hyposidérémiant en inhibant l'export de fer des entérocytes et des macrophages. Responsable de la grande majorité des désordres du métabolisme du fer. (Hémochromatoses ← carence en hepcidine, due à atteinte du gène de l'hepcidine ou de gènes impliqués dans sa synthèse).

## L'inflammation: un vrai gêneur...

- Cytokines inflammatoires → hyperferritinémie (non liée à augmentation des stocks de fer)
- Hepsidine → stockage du fer dans les macrophages
- On observe donc le tableau habituel avec:
  - Fer sérique bas
  - Saturation basse
  - Ferritinémie normale ou élevée
  - CRP et VS augmentées...

## Fer et saturation

- Le fer n'a AUCUN intérêt isolément. Il faut doser la transferrine pour calculer le CST (N=20-40%)
  - CST > 45%: surcharge en fer avec une bonne fiabilité (hémochromatoses génétiques et surcharges acquises (apport excessif, syndrome métabolique, maladies chroniques du foie, maladies hématologiques)).
  - CST abaissé: carence en fer ou maladies inflammatoires. Mais faibles sensibilité et spécificité pour le diagnostic de carence martiale.



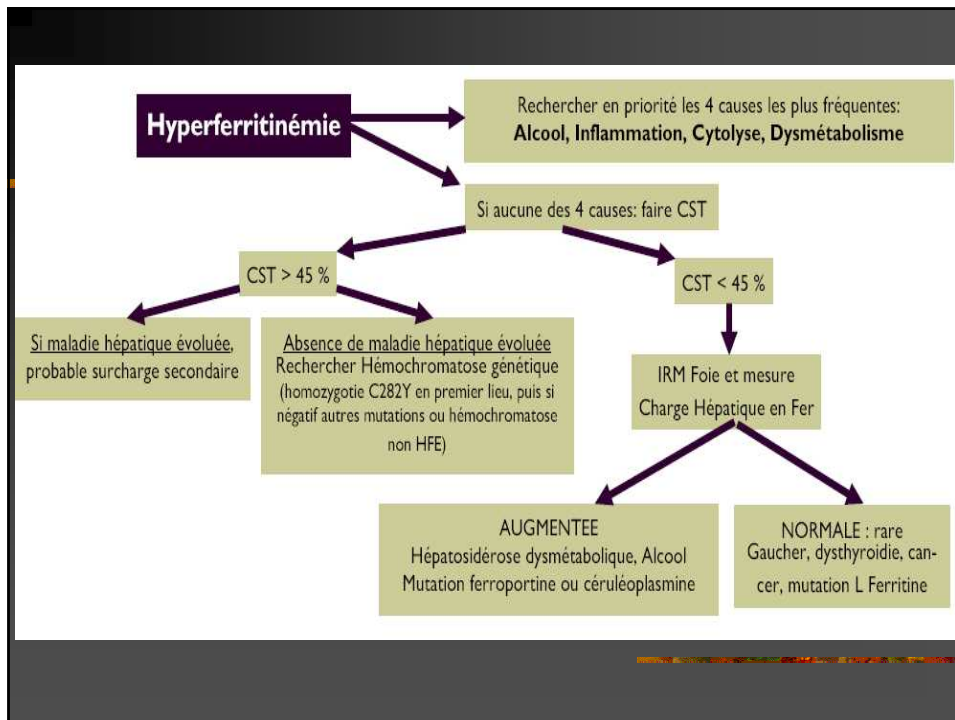
## Ferritine

### ■ INCONTOURNABLE

- Abaissee: = OBLIGATOIREMENT carence martiale. Attention aux taux normaux en cas de cause associée d'hyperferritinémie. Une ferritine N ou augmentée n'élimine pas le diagnostic de carence (mais peu probable > 200 µg/l)
- Augmentée: nombreuses circonstances (inflammation → doser CRP conjointement. Si CRP < 30 mg/l, influence de l'inflammation négligeable; impact au delà)
- NB: Traitement de surcharges par saignées: obtenir < 50 µg/l sans anémie

# Causes d'hyperferritinémie

Causes d'hyperferritinémie	Examens utiles
Syndrome inflammatoire	CRP, VS
Cytolyse (hépatique, hémolyse, médullaire, musculaire)	Transa, NFS, rétic, bilirubine, CPK
Alcoolisme	Test de sevrage
Syndrome dysmétabolique	Lipides, glycémie
Hyperthyroïdie	Bilan thyroïdien
Tumeurs malignes, maladies onco-hémato	
Maladie de Gaucher	Activité b-glucocérébrosidase leucocytes
Syndrome héréditaire cataracte-hyperferritinémie	Génétique



## Comment évaluer la composante ferriprive d'une anémie en contexte inflammatoire ?

- Utiliser de « nouveaux marqueurs »
  - Ferritine érythrocytaire
  - Récepteur soluble de la transferrine
- Quelle conduite tenir ?

## Ferritine érythrocytaire

- N'est pas influencée par les états inflammatoires.
- Dosage nécessite une étape de prétraitement, plus complexe que la ferritine totale, qui limite son utilisation.
- Utile pour les diagnostics difficiles
- Abaissée ← états carenciels,
- Augmentée ← surcharge martiale

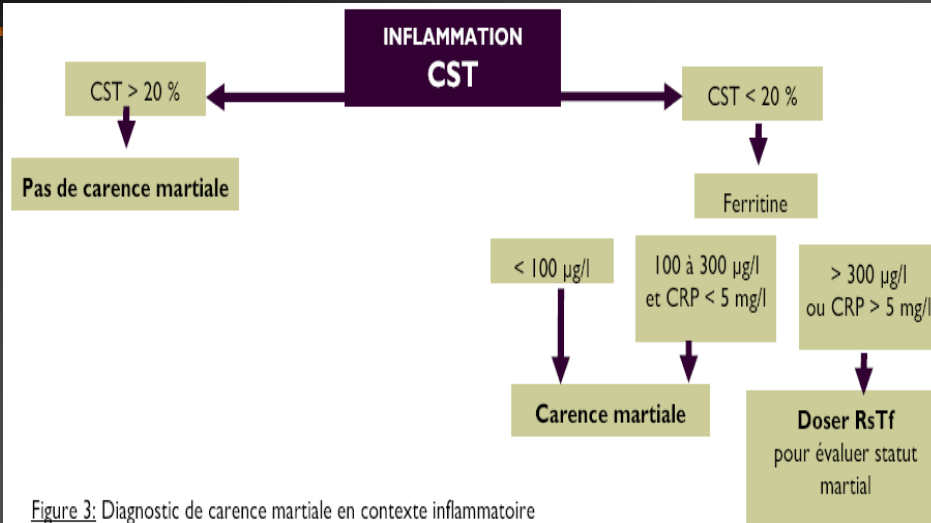
## Récepteur soluble de la transferrine (RsTf)

- Le récepteur de la transferrine (RTf) est présent à la surface des érythroblastes notamment. Mais une faible proportion est relarguée dans la circulation, le RsTf.
- Carence en fer → stimulation synthèse du RTf
- Surcharge → répression synthèse RTf
- Variations parallèles du RsTf
- RsTf = bon témoin des variations du métabolisme du fer
- Non influencé par les états inflammatoires
- Bon candidat pour évaluer la composante ferriprive des anémies inflammatoires.

## Et l'hépcidine?

- Pas (encore) en routine
- Augmentée: surcharges en fer non génétiques, inflammation
- Diminuée: carence martiale, d'érythropoïèse accélérée, hypoxie, hémochromatose génétique.

## En pratique: quel bilan martial en contexte inflammatoire ?



## Clostridium difficile





## Clostridium difficile

- Bacilles anaérobies, à gram positif, sporulé
- Ubiquitaire : Sol , eau, végétaux, intestin de nombreux animaux
- Présent de la flore intestinale de l'homme allant jusqu'à 70% chez le Nné et de 1 à 3% chez l'adulte.
- Il existe des souches toxigènes (pathogènes) et des souches non toxigènes (non pathogènes)

## Manifestations cliniques polymorphes

- Simple portage asymptomatique (3% des adultes, en cas d'hospitalisation quelquefois 15%, le plus souvent les souches sont non toxigènes). Le portage de souches toxigènes est beaucoup plus fréquent, allant jusqu'à 70% chez l'enfant de moins de 2 ans
- Impliqué dans 15 à 25% des diarrhées post antibiotiques
- Impliqué dans 95% des cas de colites pseudo membraneuses (lésion inflammatoire intense de la muqueuse du colon et du rectum associée à de fausses membranes fibrineuses aphotides). 7 à 9 % des diarrhées à C difficile. Les complications principales sont la perforation colique et le mégacolon toxique)

## Pathogénie

La survenue d'une infection dépend d'au moins 3 éléments :

- Une rupture de l'effet barrière de la flore digestive à la colonisation de C difficile
- La présence d'une souche de C difficile
- La sécrétion des toxines

## Pathogénie

- Une fois implantées au sein d'un écosystème modifié, les souches toxigènes (les seules pathogènes) sécrètent les toxines A et B qui sont les principaux responsables de la virulence
- Ces toxines agissent en détruisant les jonctions serrées des enterocytes (désorganisation du squelette d'actine)
- La toxine A a un effet chimiotactique sur les leucocytes ce qui conduit à une infiltration de la muqueuse par les polynucléaires neutrophiles et les cellules mononucléées. Au contact de ces dernières, la toxine A stimule la libération de médiateurs de l'inflammation dont certains sont responsables de la nécrose des cellules épithéliales
- D'autres facteurs pourraient intervenir (enzymes protéolytiques, facteurs d'adhésion, autres toxines comme la toxine binaire,...)

## Pathogénie : Facteurs de risque

- **Antibiothérapie:** Retrouvée dans plus de 90% des cas, jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement. Les antibiotiques détruisent la flore anaérobie ( 99% de la flore digestive) facilitant la colonisation de C difficile. Tous les antibiotiques même les antibiotiques auxquels C difficile est sensible, exceptés les aminosides par voie parentérale. Les molécules les plus à risque sont la clindamycine( 1er cas de CPM), les cephalosporines , amoxicilline + ac clavulanique, les nouvelles fluoroquinolones/ moxifloxacine
- **Age :** Une majorité d'infections chez des sujets de plus de 65 ans. Raisons obscures (pathologie sous jacente, diminution de la réponse immunitaire, résistance à la colonisation modifiée, hospitalisations répétées). Pathologies rares chez l'enfant < 2 ans
- **Autres facteurs** qui entraînent une modification de l'écosystème digestif ( chimiothérapie, laxatifs, ralentisseurs du transit, chirurgie gastro-intestinale)

## Mode de contamination

- Endogène : Prévalence du portage asymptomatique est faible
- Exogène : Le plus souvent. Soit à partir d'un patient colonisé ( mode oro fécal) soit à partir de l'environnement dans lequel les spores sont particulièrement résistantes ( pendant des mois sur différents supports tels que les sols, les vitres, les poignées de porte, les meubles, les interrupteurs, la literie, les lunettes des toilettes)
- C difficile est la première cause de diarrhées nosocomiales
- La transmission de la bactérie se fait de proche en proche, de patient à patient ou par l'intermédiaire du personnel soignant par voie manuportée ou par objet interposé

## Diagnostic biologique

### (critères cliniques)

- Les critères cliniques en milieu communautaire :
  - Diarrhée post antibiotiques persistante ou récidivante
  - Diarrhée accompagnée de fièvre, de douleurs abdominales et d'hyperleucocytose
  - Diarrhée chez patients à risque ( personnes âgées, immunodéprimés, insuffisants rénaux,...)
- Les critères cliniques en milieu hospitalier :
  - Diarrhée débutant au moins 3 jours après l'admission

## Diagnostic biologique

### (critères cliniques)

- Il est inutile de rechercher des souches toxigènes chez des patients asymptomatiques: La majorité des patients colonisés ne développeront jamais une infection
- Dépister les porteurs dans le but d'éliminer le portage n'est pas justifié : Ni le Métronidazole, ni la Vancomycine ne permettent d'éradiquer la bactérie
- En général, la prescription d'une seule coproculture est suffisante ( en cas de négativité et de persistance clinique certains auteurs préconise une 2 ème recherche qui améliore sensiblement le diagnostic d'environ 9 à 12%)
- Après traitement : Aucun intérêt à pratiquer la recherche de C difficile pour des patients qui n'ont plus de diarrhée (malgré la guérison, persistance de la bactérie et des toxines)
- Des auteurs indiquent qu'il ne faut pas considérer la persistance de la diarrhée pendant 6 jours malgré un traitement adapté comme un échec thérapeutique

## Le diagnostic bactériologique

- Sur des selles diarrhéiques apportées dans la journée ou conservée maximum 72 h à + 4°C
- Mise en évidence de la bactérie:
  1. Culture sur milieu sélectif pendant 48H à 37°C
  2. Mise en évidence de la glutamate deshydrogénase (enzyme retrouvée chez C difficile - GDH) directement dans les selles par méthode immunoenzymatique : Avantage rapide < 1 h et VPN >99%
- Mise en évidence des toxines directement dans les selles. La majorité des souches pathogènes produisent simultanément 2 toxines A et B. Mais il existe des souches ( 2%) qui ne produisent que la toxine B. Nous recherchons les 2 toxines par des tests immuno enzymatiques. Rapide < 1H, spécificité <97%, sensibilité moyenne (73%)

## Diagnostic bactériologique ( schéma décisionnel)

- Recherche de GDH et recherche des toxines A et B
  - Absence de GDH et absence de toxines : Absence de C difficile
  - Présence de GDH et présence de toxines: C difficile toxigène
  - Présence de GDH et absence de toxines : Réalisation d'une culture puis recherche de toxines sur les colonies isolées suspectes. Deux possibilités :
    - - Présence de toxines: C difficile toxigène
    - - Absence de toxines : C difficile non toxigènes ( non pathogènes)

## Traitement

- Si possible stopper l'antibiothérapie suspecte. A elle seule amélioration clinique en 2- 3 jours dans 25% des cas de diarrhée simple. Moins de rechutes : Reconstitution plus rapide de la flore
- Pas d'agents antipéristaltiques (stase intestinale et rétention toxique)
- Si diarrhée persistante au delà de 2- 3 jours : Antibiothérapie
- 2 molécules avec une efficacité comparable:
  - - Metronidazole 1g/J pendant 10 jours : Coût faible, évite la sélection d'entérocoques résistants aux glycopeptides
  - - Vancomycine per os 500 mg à 2g/j (pour les cas sévères ou patients fragilisés). Réservée dans les cas suivants : Absence de réponse au métronidazole ou résistance, intolérance ou allergie, grossesse, enfant < 10 ans, signes de gravité ( fièvre, douleurs, hyperleucocytose, deshydratation)

## Traitement

- **Echecs cliniques.** Existence de souches résistantes ou de sensibilité diminuée mais documentation microbiologique encore très imprécise
- **Rechutes :** Dans 10-20% des cas , 1 à 3 semaines apres l'arrêt voire quelques mois. Fréquence similaire apres vancomycine et metronidazole. Soit persistance de la même souche(récidive) ou acquisition d'une nouvelle souche (réinfection). Causes : Flore encore perturbée et pour les récidives persistance des spores
- Habituellement les patients répondent bien à une cure identique au traitement initial
- Problématique lors de rechutes : Pas de consensus (antibiothérapie prolongée et intermittente associée à des composés non antibiotiques – probiotiques comme S boulardii, dans le but d'éliminer les formes végétatives et les spores et rétablir 1 flore colique normale)

## Conclusion: Nouveaux aspects des ICD

- Augmentation de l'incidence
- Augmentation de la sévérité (complications, mortalité)
- Augmentation des échecs au traitement au métronidazole
- Augmentation des infections communautaires
- Emergence des ICD dans des populations à faible risque: Patients jeunes sans notion de prise récente d'antibiotiques d'ou l'intérêt de rechercher le Clostridium difficile dans les cas de diarrhées communautaires en l'absence d'aucun germe enteropathogène habituel
- Role de l'alimentation: Viandes contaminées ( boeuf, veau, porc, dinde)
- Emergence d'une souche épidémique hypervirulente 027 ( plusieurs établissements de santé du Nord Pas de Calais)

## Conclusions (mesures préventives)

- Role du laboratoire : Détecter rapidement les toxines A et B, isoler la souche en cas d'infection sévère ou cas groupés et réaliser un signalement à la DDASS ou au CCLIN
- Prévenir la transmission croisée :
  - - Isoler le patient (lever les mesures 72h apres l'arrêt de la diarrhée)
  - - Renforcer l'hygiène des mains (les solutions hydroalcooliques n'ont aucune efficacité sur les spores)
  - - Usage renforcé de gants et de sur blouses

