

Hérédité de l'état préthrombotique

Les marqueurs de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse sont augmentés dans les états préthrombotiques, c'est-à-dire chez les individus à risque coronaire ou thrombotique. Une équipe américaine a recherché les facteurs génétiques de ce statut. Pour cela, les concentrations de prothrombine, des fragments 1+2 de la prothrombine, du complexe thrombine-antithrombine, des produits de la dégradation de la fibrine (D-Dimères) et des inhibiteurs de la fibrinolyse ont été mesurées chez 118 sœurs jumelles monozygotes et 112 dizygotes âgées de 21 à 73 ans. Le rôle de l'hérédité semble déterminant en ce qui concerne les concentrations et l'activation de ces différents marqueurs plasmatiques. Les facteurs génétiques contribuent pour 45 % aux variations des concentrations des fragments 1+2

de la prothrombine, 40 % en ce qui concerne le complexe thrombine-antithrombine et 65 % pour les D-dimères. L'âge n'influence que les concentrations des fragments 1+2 de la prothrombine, expliquant 12 % des variations. Les concentrations de prothrombine sont déterminées à 57 % par l'hérédité et celles des inhibiteurs de la fibrinolyse montrent aussi une forte composante génétique : 82 %.

Bien que le rôle des antécédents familiaux de pathologie cardio-vasculaire soit primordial dans les états préthrombotiques, il semble donc exister une variabilité héréditaire, même chez les individus sains. De plus amples travaux sur les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation génétique héréditaire de l'hémostase et de la fibrinolyse permettront de mieux comprendre le rôle de ces déterminants génétiques et pourraient déboucher sur de nouvelles stratégies thérapeutiques.

R. Ariens, M. de Lange,
Lancet 359 (23/02/02)
667-671

Susceptibilité génétique à l'hypersensibilité à l'abacavir

■ L'abacavir est un inhibiteur nucléosidique de la *reverse transcriptase* utilisé dans le traitement de l'infection à VIH1. Mais de 5 à 14 % (selon les études) des patients développent une réaction d'hypersensibilité caractérisée par des atteintes multisystémiques pouvant être fatales dans certains cas. Les symptômes apparaissent en général dans les 6 premières semaines du traitement sous forme d'un rash accompagné de fièvre, de troubles gastro-intestinaux, pulmonaires, rénaux voire de choc anaphylactique nécessitant l'arrêt définitif du traitement. Des susceptibilités familiales et individuelles, en fonction de l'origine ethnique, ont été retrouvées dans plusieurs études, les sujets d'origine africaine étant les moins touchés. Des facteurs génétiques impliquant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont donc été incriminés, certains haplotypes étant transmis en bloc entre les générations.

Les travaux menés par une équipe australienne révèlent que les individus porteurs de l'allèle HLA-B 5701 auraient un risque 100 fois

plus élevé de développer une hypersensibilité à l'abacavir. Une analyse des gènes du CMH a été effectuée chez 200 patients traités, dont 18 présentaient une allergie. L'allèle HLA-B 5701 était présent chez 78 % des patients intolérants au traitement, mais chez aucun des patients indemnes. La présence de l'haplotype ancestral HLA-B 5701, HLA-DR7 et HLA-DQ3 a une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 97 %. La présence de cette combinaison allélique est donc associée à un risque accru de développer un syndrome allergique, avec un *odds-ratio* similaire (117) à celui présent dans l'association HLA-B27 et spondylarthrite ankylosante.

L'identification de ces sujets à risque permettrait de diminuer la prévalence moyenne de l'hypersensibilité de 9 à 2,5 %.

S. Mallal, D. Nolan,
Lancet 359 (02/03/02)
727-733

Acinetobacter et infections nosocomiales

■ Depuis une vingtaine d'années, *Acinetobacter* a pris place parmi les

bactéries multirésistantes (BMR) et de plus en plus d'importance comme agent d'infections nosocomiales. Cette « notoriété » justifie la mise au point que vient de publier la *Presse Médicale*.

Acinetobacter baumannii est responsable de 70 à 80 % des infections nosocomiales à *Acinetobacter* et l'isolement d'une autre espèce à partir du sang ou d'une ponction peut être le fait d'une contamination à partir de l'environnement hospitalier. Le rôle pathogène de la souche isolée doit être confirmé par un contexte clinique infectieux : 1 à 3 % des bactéries isolées dans un laboratoire hospitalier sont des *Acinetobacter*, mais les caractéristiques épidémiologiques des infections dont cette espèce est responsable font apparaître qu'on les observe plus fréquemment sous la forme de bouffées épidémiques que sous une forme endémique. Les souches isolées en milieu hospitalier sont le plus souvent multirésistantes d'emblée. Les sites préférentiels des infections à *Acinetobacter* se sont modifiés depuis 1980 et les pneumonies chez les patients sous ventilation mécanique et les infections du site opératoire sont aujourd'hui les plus fréquentes.

On a décrit cinq phénotypes de résistance aux bêta-lactamines pour *Acinetobacter baumannii* et

Acinetobacter

Parmi les 19 espèces génomiques du genre *Acinetobacter* – dont *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. Iwoffii*, *A. johnsonii* et *A. radioresistens* –, *A. baumannii* est la seule qui soit véritablement impliquée dans les infections nosocomiales et qui est retrouvée essentiellement chez l'homme, contrairement aux autres espèces fréquentes dans l'environnement. À l'examen direct, les *Acinetobacter* se présentent comme des bacilles ou des coccobacilles souvent associés par deux à Gram négatif (parfois douteux du fait d'une résistance à la décoloration) ; immobiles, non sporulés, ils sont en général très polymorphes avec des formes filamenteuses dans les cultures âgées. L'isolement par culture à 37 °C sur les milieux usuels est aisée. *Acinetobacter baumannii* est la seule espèce qui pousse à 44 °C. L'examen microscopique entre lame et lamelle d'une culture en milieu liquide oriente très vite le diagnostic et la négativité du test des oxydases permet de le différencier des genres voisins, dont *Moraaxella*. L'identification repose sur l'étude de l'utilisation d'un certain nombre de sources de carbone.

ces phénotypes sont utiles au choix thérapeutique. Les mécanismes de résistance sont essentiellement enzymatiques. Par ailleurs, 40 à 70 % des souches sont résistantes aux aminosides et 70 % aux fluoroquinolones. Ces résistances expliquent les difficultés thérapeutiques auxquelles sont confrontés les médecins. Les modèles expérimentaux, et en particulier la pneumopathie murine à *Acinetobacter baumannii*, le seul publié à ce jour, sont indispensables pour permettre la physiopathologie de ces infections et la validation des protocoles thérapeutiques nouveaux ou originaux. Le sulbactam associé ou non a souvent été utilisé avec succès. De nombreuses autres associations ont été utilisées avec plus ou moins de succès, mais les infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii* restent difficiles à traiter.

M.L. Joly-Guillou et al.,
Presse Méd. 31 (13/04/02)
651-656