

■■■■ **Un trouble global de l'hémostase par déficit en  $\gamma$ -glutamyl carboxylase.** La vitamine K est un cofacteur essentiel de la carboxylation des résidus glutamiques en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (Glu  $\rightarrow$  Gla) de nombreuses protéines, en particulier des facteurs pro-coagulants II, VII, IX et X et des protéines inhibitrices de coagulation C et S. Cette transformation post-translationnelle se fait dans les microsomes sous l'action d'une  $\gamma$ -glutamyl carboxylase, en présence de vitamine K réduite (KH<sub>2</sub>), convertie en époxide, puis réduite par l'époxyde reductase, pour que la carboxylation puisse continuer. Un déficit héréditaire combiné de toutes les protéines dépendantes de la vitamine K est une affection rare, qui a été dans certains cas associée à un déficit de protéines C et S. Un cas en avait été décrit par des auteurs israéliens chez un enfant arabe de famille consanguine [1]. Les propriétés fonctionnelles normales de l'époxyde reductase faisaient suspecter un déficit de  $\gamma$ -glutamyl carboxylase. Plusieurs années de recherche ont permis aux mêmes auteurs de retrouver trois autres enfants, cou-

sins éloignés du premier propositus, présentant le même syndrome [2]. Entre-temps, le gène de la  $\gamma$ -glutamyl carboxylase avait été cloné, localisé et exprimé, sa séquence génomique déterminée ainsi que ses polymorphismes [3, 4]. Les auteurs ont retrouvé chez les quatre enfants la même mutation, une transversion T  $\rightarrow$  G au codon 394 dans l'exon 9, substituant une arginine à une leucine. Ce domaine de l'exon 9, dont la séquence présente une similitude avec celle du cytochrome b, est conservé dans l'évolution des espèces. Conjointement à l'étude de l'haplotype résultant de tous les polymorphismes, la recherche de la mutation a permis d'identifier 13 hétérozygotes dans cette très grande famille, qui comportait aussi, outre les quatre homozygotes, six sujets normaux. Aucun signe clinique ou biologique anormal n'était retrouvé chez les hétérozygotes. Les études d'expression ont été faites en cellules de drosophile, normalement dépourvues de l'enzyme. Elles ont montré que celle-ci était présente en quantité normale, mais d'activité réduite. L'ensemble des profils de

ségrégation confirmait totalement l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive. Le mécanisme par lequel la mutation, proche d'un propeptide important pour la fixation mais ne l'impliquant pas, induit un déficit doit encore être explicité. La  $\gamma$ -glutamyl carboxylase est une enzyme compliquée, agissant sur plusieurs substrats. La persistance d'une certaine activité enzymatique explique sûrement la viabilité de cette mutation; les enfants traités par administration hebdomadaire de vitamine K sont maintenus dans un état stable, et la présentation, plus sévère que celle des suivants, du premier propositus doit sans doute être attribuée au fait que l'enfant était prématuré, ajoutant au déficit enzymatique une immaturité hépatique.

[1. Brenner B, *et al.* *Br J Haematol* 1990; 75: 537-42.]

[2. Brenner B, *et al.* *Blood* 1998; 92: 4554-9.]

[3. Wu SM, *et al.* *Science* 1991; 254: 1634-6.]

[4. Wu SM, *et al.* *Blood* 1997; 89: 4058-62.]



L'Association des Doctorants de l'Institut Curie  
organise

le 1<sup>er</sup> Congrès Scientifique Interdisciplinaire des étudiants de Paris  
les 26-27-28 mai 1999

Institut Curie - Grand amphithéâtre - Laboratoire Constant Burg - 12, rue Lhomond - 75005 Paris - France

Avec la participation de

ACMIP, Association des chercheurs des Mines de Paris - ADELIH, Association des étudiants de l'Institut d'Hématologie (Hôpital Saint-Louis) - ATCP, Association des thésards de Chimie-Paris - GTEM, Groupe de travail des étudiants du Muséum National d'Histoire Naturelle et des étudiants de l'Institut Pasteur, de l'École Normale Supérieure, de l'École des Ponts et Chaussées

Thèmes

• Approches physicochimiques et moléculaires des protéines et de l'ADN • Biologie, dynamique et différenciation cellulaires • Virologie et Immunologie • Conception, synthèse et vectorisation d'agents thérapeutiques • Cytogénétique et génétique pathologiques, génotoxicologie

Renseignements et inscriptions

ADIC - Institut Curie, 26, rue d'Ulm - 75005 Paris - Tél. : 01 42 34 66 78 ou 01 42 34 64 26 - e-mail : [adic@curie.fr](mailto:adic@curie.fr)

Contacts Institut Curie

• Service de Presse  
• ADIC

Catherine Goupillon  
Nicolas Sévenet

Tél. : 01 44 32 40 63  
Tél. : 01 42 34 66 78

[service.presse@curie.fr](mailto:service.presse@curie.fr)  
[adic@curie.fr](mailto:adic@curie.fr)