

que des résultats très insuffisants, essentiellement parce que leur diffusion n'atteint pas les enfants qui en ont le plus besoin. Quelques expériences ponctuelles réussies démontrent l'importance de la formation du personnel de santé, et de son adaptation à la culture locale. Cinq directions sont suggérées pour améliorer la couverture sanitaire, mais outre la réflexion médicale et scientifique les auteurs insistent sur les études d'évaluation coût/efficacité. Où ? Quand ? Par qui ?

C'est sur le manque d'équité dans la distribution qu'insiste une nouvelle équipe d'auteurs [6]. Il est clair que les différences ne cessent de s'accroître, non seulement entre pays riches et pays pauvres, mais, à l'intérieur de ces derniers, entre classes aisées et classes démunies. Il ne s'agit donc plus d'agir dans un contexte existant, mais de modifier en profondeur certaines stratégies. Ce sont, en effet, les populations les plus pauvres qui souffrent le plus de la pollution de l'eau et de l'air, de l'absence

d'équipements sanitaires, de malnutrition. C'est là que les poids de naissance sont insuffisants, les intervalles entre les naissances réduits, les infections fréquentes et la prise en charge aléatoire en cas de maladie. La synergie de ces risques accrus demanderait une couverture plus élevée alors qu'elle est souvent plus faible, que la couverture d'assurance est moindre, le service de santé souvent déficitaire.

Comment réduire ces dysfonctionnements et comment transformer les connaissances en actions [7] ? Diverses options, complémentaires, variables selon les pays, existent, qu'il est impossible de détailler ici. Deux approches ont été suggérées: (1) cibler directement, certaines régions géographiques, certaines minorités ethniques, en améliorant les conditions de vie; (2) opter pour une couverture générale dont on peut espérer qu'elle atteigne aussi des catégories pauvres. Sauf en ce qui concerne le sida, les traitements proposés sont cependant peu onéreux, mais les actions

entreprises fragmentées et mal coordonnées. Une analyse exhaustive a révélé lacunes et besoins. Elle devrait permettre d'obtenir dans la décennie qui vient les résultats que demande l'OMS. C'est en fait un SOS qui est lancé à tous. ♦

Child survival: a global health challenge

RÉFÉRENCES

1. WHO. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization 2002.
2. Lee JW. Child survival: a global health challenge. *Lancet* 2003; 362: 262.
3. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361: 2226-34.
4. Jones G, Steketee RW, Black RE, et al. The Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362: 65-71.
5. Bryce J, el Arifeen S, Parlyo G, et al. The multi-country evaluation of IMCI study group. Reducing child mortality: can public health deliver? *Lancet* 2003; 362: 159-64.
6. Victora CG, Wagstaff A, Schellenberg JA, et al. Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough. *Lancet* 2003; 362: 233-41.
7. The Bellagio study group on child survival. Knowledge into action for child survival. *Lancet* 2003; 362: 323-7.

NOUVELLE

La cible de la warfarine identifiée

Bernard Le Bonniec

Inserm U.428, UFR des sciences pharmaceutiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 6, France. bonniec@pharmacie.univ-paris5.fr

cofacteur (la protéine S), qui, synthétisés par les hépatocytes, sont tous essentiels pour l'hémostase (Figure 2) [2, 3]. D'autres protéines, dont

> Loin d'être d'origine militaire, le nom de warfarin(e) provient du soutien décisif de la *Wisconsin Alumni Research Foundation* dans la mise au point d'un médicament pris quotidiennement par des millions de personnes dans le monde. Il s'agit cependant bien du même principe actif que celui contenu dans ce qui est communément appelé la «mort aux rats». La warfarine est un dérivé de la coumarine qui, découverte fortuitement dans les années 1920, cible l'enzyme vitamine K époxyde réductase (VKOR). L'existence de la VKOR était établie depuis 1974, puisque c'est un élément crucial du cycle de la vitamine K (Figure 1), mais ni la protéine ni son gène

n'avaient encore été identifiés. Plus qu'un cofacteur, la vitamine K est le cosubstrat d'une γ -glutamyl carboxylase qui, en la consommant, relâche son époxyde. La quantité de vitamine K apportée par l'alimentation étant limitée, il est impératif de recycler cet époxyde en vitamine K réduite, à nouveau disponible pour la γ -glutamyl carboxylase, et c'est cette réaction qu'accomplit la VKOR (Figure 1). La fonction de la γ -glutamyl carboxylase [1] est de transformer en acide γ -carboxy-glutamique les neuf à douze glutamates du domaine amino-terminal de cinq proenzymes (les facteurs VII, IX, X, la prothrombine, et la protéine C) et d'un

le rôle n'est pas toujours bien défini, subissent cette modification post-translationnelle: la protéine Z également d'origine hépatique, l'ostéocalcine impliquée dans le métabolisme osseux, la protéine anti-apoptotique Gas6 exprimée par de nombreuses cellules, et deux protéines transmembranaires dites «riches en prolines» exprimées dans la moelle épinière et la thyroïde. La γ -glutamyl carboxylase reconnaît ses cibles grâce à une séquence particulière portée par le propeptide de toutes les protéines qui subissent cette modification post-translationnelle et qui sont dites «vitamine K dépendantes». En bloquant la VKOR, la Warfarine interrompt le cycle de

la vitamine K, avec comme conséquence l'arrêt de la γ -carboxylation de ces protéines [4]. En l'absence de cette modification post-traductionnelle, les pro-

téines continuent d'être synthétisées et sécrétées, mais elles ne sont pas pleinement fonctionnelles. Plus précisément, l'absence de γ -carboxylation fait perdre

aux cinq proenzymes de la cascade de la coagulation leur capacité d'adhérer à la surface des plaquettes sanguines. Le mécanisme moléculaire de cette interaction repose sur la formation, par les acides γ -carboxy-glutamiques, de sites de liaison au calcium. Le domaine amino-terminal de ces proenzymes acquiert une conformation adéquate qui lui permet d'adhérer aux plaquettes. Sans arrimage aux plaquettes, la cascade de la coagulation est un petit ruisseau car l'activation des proenzymes en enzymes est très lente. En effet, l'arrimage des facteurs de la coagulation aux plaquettes concentre les activités enzymatiques, ce qui permet l'amplification phénoménale du signal moléculaire initial. Sans activation massive des proenzymes, la formation du caillot est trop lente pour colmater une brèche vasculaire. De fait, c'est d'hémorragie interne que les rongeurs meurent après avoir consommé de la *mort aux rats*. Toutefois, certains rongeurs résistent à la warfarine [5], et plusieurs cas de résistance ont été décrits chez l'homme [6]; on peut y ajouter trois cas humains de déficience

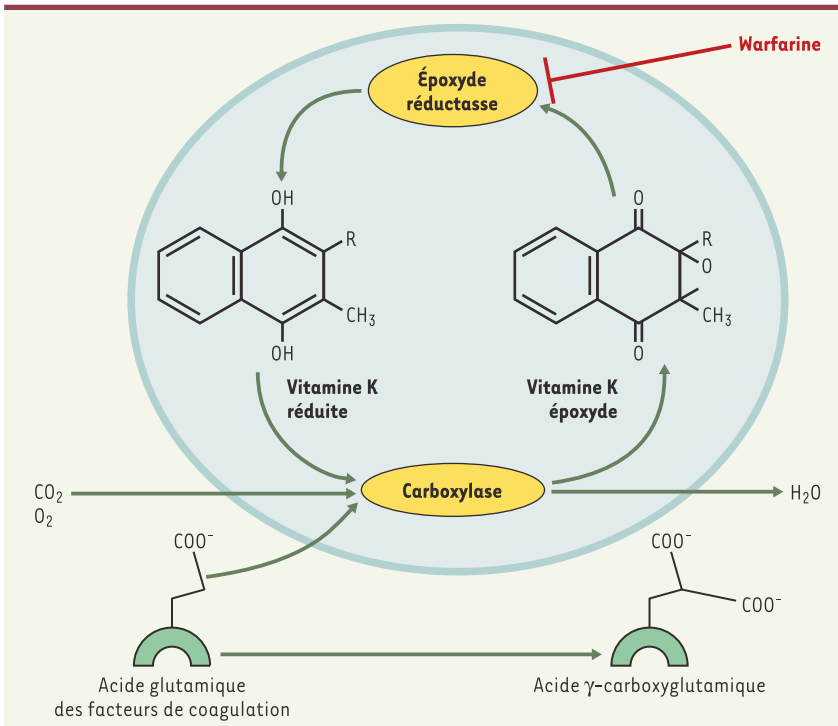
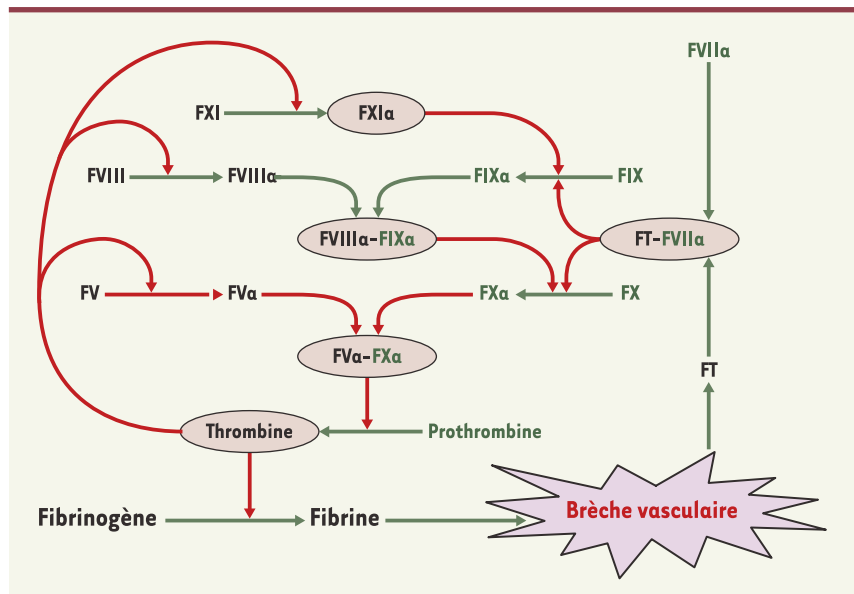


Figure 1. Cycle de la vitamine K (d'après [9]).

Figure 2. Schéma simplifié de la coagulation. C'est en exposant le facteur tissulaire (FT), un cofacteur membranaire qui n'est normalement pas en contact avec le sang, que la brèche vasculaire déclenche la cascade de la coagulation. Le facteur VIIa (FVIIa) est inactif sans le FT, mais lorsqu'il est lié à son cofacteur, il active deux des proenzymes de la cascade : le facteur IX (FIX) en FIXa et le facteur X (FX) en FXa. FIXa et FXa se lient aux facteurs Va (FVa) et VIIIa (FVIIIa), leurs cofacteurs respectifs, ce qui entraîne une formidable amplification du signal initial. Le produit final de la cascade est la fibrine qui polymérise et colmate la brèche vasculaire. Sur ce schéma, les flèches rouges symbolisent les réactions enzymatiques se produisant durant la cascade ; toutes correspondent à des protéolyses limitées. Ces réactions ont principalement lieu à la surface des plaquettes sanguines. L'arrimage aux plaquettes des facteurs dit «vitamine K-dépendants»

(lettres vertes sur le schéma) est assuré par leur domaine amino-terminal qui a subi une modification post-traductionnelle consistant en une γ -carboxylation sur les résidus glutamates. Les protéines C et S (également vitamine K-dépendantes) sont impliquées dans la voie anticoagulante (non représentée) qui participe à l'arrêt de la cascade après colmatage de la brèche vasculaire. La warfarine, en bloquant la γ -carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes fragilise aussi bien la cascade de la coagulation que la voie anticoagulante qui lui est associée ce qui n'est pas sans poser quelques problèmes thérapeutiques.



en VKOR. Sans entrer dans le détail, le gène codant pour la VKOR a été localisé dans une région du génome comprenant 190 séquences potentiellement codantes, et située sur le chromosome 16 chez l'homme, 1 chez le rat et 7 chez la souris. En ne tenant compte que des séquences qui codaient pour une protéine transmembranaire, catégorie dans laquelle on rangeait la VKOR présente dans le réticulum endoplasmique, le nombre de gènes candidats se réduisait à 13. Il était troublant de constater que la résistance à la Warfarine et la déficience en VKOR semblaient résulter d'anomalies dans des régions orthologues chez l'homme, le rat, et la souris. En faisant le pari *a priori* risqué que la résistance à la Warfarine résultait également d'une mutation de la VKOR, il devenait techniquement possible d'isoler son gène. Effectivement, deux études parues récemment dans *Nature* ont formellement identifié la VKOR, du moins son composant essentiel [7, 8]. Toutes deux sont directement issues des possibilités qu'offre aujourd'hui la génomique. La première, qui émane de laboratoires européens, a démasqué le gène codant pour la VKOR en comparant systématiquement les exons issus de phénotypes

normaux, déficients, ou résistants à la warfarine, chez l'homme, le rat, et la souris [7]. Cette étude a également fourni la première explication moléculaire d'un mécanisme de résistance à la warfarine: la VKOR mutée est moins efficace que son homologue normal, et elle est relativement insensible à la Warfarine. La deuxième étude, en provenance des États-Unis, n'a pas tiré parti de l'analyse des patients, mais a utilisé la technique d'interférence par ARN pour spécifiquement et systématiquement éteindre l'expression de chacun des treize ARNm candidats dans des cellules (lignée A549 de carcinome du poumon) exprimant fortement la VKOR et sensibles à la Warfarine [8]. Les deux études arrivent à la même conclusion: la VKOR est une petite protéine transmembranaire de 163 acides aminés n'appartenant à aucune famille de protéines connue. Dans les deux articles, l'identification formelle de la VKOR a été faite en conférant à des cellules, par la transfection de l'ADNc codant pour la protéine candidate, la capacité de retransformer son époxyde en vitamine K. Que cette molécule soit seule en cause, ou fasse partie d'un complexe protéique plus important comme on le suspecte, n'est pas encore déterminé, mais quoiqu'il en soit,

elle a un rôle déterminant. Cette découverte ouvre la voie à la caractérisation du mécanisme moléculaire de cette enzyme, mais aussi à la création de nouveaux antagonistes de la vitamine K, et à un crible moléculaire plus complet des mutations conduisant à une anomalie du fonctionnement du cycle de la vitamine K. ♦

The VKOR target for warfarin identified

RÉFÉRENCES

1. Wu SM, Cheung WF, Frazier D, Stafford DW. Cloning and expression of the cDNA for human gamma-glutamyl carboxylase. *Science* 1991 ; 254 : 1634-6.
2. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000 ; 355 : 1627-32.
3. Mann KG, Nesheim ME, Church WR, et al. Surface-dependent reactions of the vitamin K-dependent enzyme complexes. *Blood* 1990 ; 76 : 1-16.
4. Bell RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K-epoxide cycle. *Fed Proc* 1978 ; 37 : 2599-604.
5. Kohn MH, Pelz HJ. A gene-anchored map position of the rat warfarin-resistance locus, *Rw*, and its orthologs in mice and humans. *Blood* 2000 ; 96 : 1996-8.
6. Fregin A, Rost S, Wolz W, et al. Homozygosity mapping of a second gene locus for hereditary combined deficiency of vitamin K-dependent clotting factors to the centromeric region of chromosome 16. *Blood* 2002 ; 100 : 3229-32.
7. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004 ; 427 : 537-41.
8. Li T, Chang CY, Jin DY, et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004 ; 427 : 541-4.
9. Sadler JE. Medicine: K is for coagulation. *Nature* 2004 ; 427 : 493.

NOUVELLE

Protéine du prion cellulaire et forme scrapie : laquelle sera la plus toxique ?

Sylvain Lehmann, Ollivier Milharet

► Il apparaît de plus en plus évident que la forme pathologique de la protéine du prion, la PrP^{Sc}, ne peut pas, à elle seule, rendre compte des phénomènes de neurodégénérescence observés dans les maladies à prion. Il a en effet été montré que cette isoforme, résistante à la protéinase K, n'était pas toujours détectée

dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles, en particulier dans les formes familiales humaines ou au cours de la transmission expérimentale de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Par ailleurs, et de façon plus remarquable encore, l'accumulation de PrP^{Sc} dans le cerveau n'est pas toujours

Institut de Génétique Humaine du CNRS, 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier, France et Laboratoire de Biochimie, Hôpital Saint-Éloi, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

Sylvain.Lehmann@igh.cnrs.fr

accompagnée d'une neurodégénérescence, comme le confirme un article récent [1]. En revanche, des formes intracytoplasmiques ou transmembranaires dérivées de la protéine cellulaire normale, la PrP^C, se sont révélées toxiques pour les cel-