

couplé à plusieurs G-protéines ; (d) une seule G-protéine peut moduler plusieurs effecteurs par l'intermédiaire de sa sous-unités α activée (α -GTP) d'une part... et du dimère $\beta\gamma$ libéré d'autre part ; (e) enfin, les nucléotides cycliques, GMPc ou AMPc peuvent réguler directement des effecteurs, ici des canaux ioniques, sans passer par l'intermédiaire de protéines kinases.

A.K.

1. Fesenko EE, Kolesnikov SS, Lyubarsky AL. Induction by cyclic GMP of cationic conductance in plasma membrane of retinal rod outer segment. *Nature* 1985 ; 313 : 310-3.
2. Plouët J, Dorey C. La transduction visuelle. *médecine-sciences* 1987 ; 3 : 192-7.
3. Nakamura T, Gold GH. A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. *Nature* 1987 ; 325 : 442-4.
4. Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W, Schults G. The GTP-Binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels. *Nature* 1987 ; 325 : 445-7.
5. Andrade RC, Malenka RC, Nicoll RA. A G-protein couples serotonin and GABA receptors to the same channels in hippocampus. *Science* 1986 ; 1261-5.
6. Sasaki K, Sato M. A single GTP-binding protein regulates K^+ -channels coupled with dopamine, histamine and acetylcholine receptors. *Nature* 1987 ; 325 : 259-62.
7. Bourne HR. « Wrong » subunit regulates cardiac potassium channels. *Nature* 1987 ; 325 : 296-7.
8. Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. The subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K^+ channel in heart. *Nature* 1987 ; 325 : 321-6.
9. Evans SW, Beckner SK, Farrar WL. Stimulation of specific GTP-binding and hydrolysis activities in lymphocyte membrane by interleukin-2. *Nature* 1987 ; 325 : 166-8.

Un antagoniste des effets cérébraux de l'alcool

Un médicament, découvert par la firme Hoffmann-La Roche, et qui est apparenté aux benzodiazépines, supprime les effets de l'alcool sur le comportement sans en modifier le métabolisme hépatique. On en conçoit aisément l'importance potentielle : de ses avantages prévisibles ou de ses dangers éventuels, lesquels l'emporteront ?

L'éthanol, à des concentrations voisines de celles qui sont considérées comme limite par la loi française (0,8 g par litre), stimule la capture de l'ion chlore par le cerveau in vivo comme dans des vésicules synaptiques cérébrales isolées, par un mécanisme de stimulation des récepteurs de l'acide gamma aminobutyrique (GABA). Ses effets sur les mouvements du chlore sont bloqués par la bicuculline, antagoniste des récepteurs du GABA, et par la picrotoxine, antagoniste du canal Cl^- . Le récepteur du GABA est complexe et contient plusieurs sites ; le récepteur des benzodiazépines occupe un de ces sites, celui des barbituriques en occupe un autre. Des chercheurs du NIH (Bethesda) ont étudié systématiquement de nombreux dérivés des benzodiazépines sur le système in vitro d'interaction éthanol-vésicules cérébrales. Un seul a montré des propriétés particulières. Dénommé Ro15-4513, c'est une imidazobenzodiazépine qui marque le récepteur par photo-

affinité ; il empêche sélectivement l'éthanol de stimuler la capture in vitro de l'ion Cl^- . Son action est spécifique de l'éthanol, il est sans effet sur la stimulation de la capture du chlore par les barbituriques. Cette spécificité suggère un nouveau type d'interaction avec le complexe du récepteur aux benzodiazépines.

L'effet du Ro15-4513 in vitro est donc bien établi. Il l'est également in vivo sur le rat. Il inhibe l'influence de l'alcool sur le comportement, ce que d'autres benzodiazépines ne font pas. Des rats soumis à une dose d'alcool telle qu'ils ont perdu connaissance recouvrent un « comportement de sobriété » deux minutes après l'administration du médicament. Par contre, le métabolisme général de l'éthanol n'est pas modifié, l'alcoolémie n'est pas abaissée, et les accidents généraux dus à une prise massive ne sont pas supprimés, probablement du fait d'altérations non spécifiques des membranes cellulaires dans lesquelles l'alcool peut se dissoudre.

On imagine les problèmes que soulève une utilisation éventuelle du Ro15-4513 chez l'homme. Ils sont illustrés par la référence évidente au samedi soir : après force libations, celui qui doit conduire prend son comprimé ; il a un accident, son alcoolémie est à 4 g par litre ; mais il a pris le médicament, il n'est pas ivre. De ce dilemme, difficile à trancher sur

le plan légal, on peut tirer des enseignements contradictoires. Contre le Ro15-4513, la notion qu'il suffit d'en prendre pour agir de façon normale, notamment au volant, ne peut qu'encourager l'alcoolisme, dont les conséquences, comme la cirrhose, ne sont nullement enrayerées. Si l'on s'avait de prendre le médicament avant de boire, les effets de l'alcool ne seraient pas ressentis et ce n'est pas ce que recherchent les alcooliques. A l'opposé, le nombre des accidents de la route diminuerait sans doute ; surtout la prise de Ro15-4513 pourrait être un adjuvant puissant d'une cure de désintoxication, suivant l'exemple des antagonistes du récepteur aux opiacés dans le traitement des drogués de l'héroïne.

On comprend donc les hésitations de la firme pour demander ou non la mise sur le marché du Ro15-4513. La recherche s'oriente actuellement vers la préparation de dérivés à action plus prolongée. Dans l'état actuel, cette recherche fournit déjà ample matière à réflexion.

J.-C.D.

1. Suzdak PD, Glowa JR, Crawley JN, Schwartz RD, Sholnick P, Paul SM. A selective imidazobenzodiazépine antagonist of ethanol in the rat. *Science* 1986 ; 234 : 1243-7.
2. Kolata G. New drug counters alcohol intoxication. *Science* 1986 ; 234 : 1198-9.