

Le Professeur Étienne Émile Baulieu et le RU 486 à l'honneur

Récipiendaire du Prix Lasker et page de couverture de la revue *Science*, Étienne Baulieu et le RU 486 sont, la même semaine, réunis sous les feux de l'actualité. Il n'échappera à personne qu'une telle conjonction doit moins au hasard des circonstances qu'à la nécessité d'associer dans un même éclat médiatique une personnalité scientifique hors du commun et le plus retentissant de ses travaux. Symbole du nouveau succès remporté par la Recherche Médicale et tradition du Lasker, une statuette représentant la victoire de Samothrace est remise à l'impétrant, juste récompense pour cette figure de proue de l'Endocrinologie Française. Cette récompense, Étienne Baulieu la reçoit pour l'ensemble de son œuvre scientifique, et précisément, pour ses recherches sur les anti-progestérones. La pilule au nom déjà célèbre et ésotérique de RU 486 est une nouvelle fois mise en vedette. Quelles sont donc les vertus qui lui valent aujourd'hui tant d'honneurs ? A peine identifiées, les hormones se transforment en cibles sur lesquelles l'endocrinologie n'a de cesse d'exercer un droit de contrôle. D'abord rudimentaire, la démarche s'est singulièrement affinée : à la suppression pure et simple de l'organe producteur, ont succédé les inhibiteurs de synthèse, puis en fin de compte les analogues antagonistes. Ainsi était créé le champ fertile des anti-hormones, cultivé avec un particulier bonheur par Étienne Baulieu.

Le RU 486 n'est pas le prototype de ces anti-hormones. D'autres l'ont devancé puisqu'aussi bien les anti-aldostérones, les anti-androgènes et les anti-œstrogènes apparus avant lui continuent d'exercer avec succès leurs fonctions thérapeutiques. Le RU 486 vient en quelque sorte boucler la boucle des anti-stéroïdes.

Sa mise au point est le résultat d'une collaboration exemplaire où chimistes et pharmacologistes de la

société Roussel Uclaf (Georges Teutsch et Daniel Philibert) ont apporté leur savoir-faire. Cette convergence de talents a fait germer les idées qui devaient guider la modélisation des molécules analogues et permettre de distinguer parmi tous leurs avatars celles à action anti-hormonale.

L'autre coup de génie aura été d'entrevoir les conséquences cliniques et le parti que l'on pouvait tirer d'un anti-progestérogène. En imaginant la contracepction, Étienne Baulieu révèle la force d'une inspiration nourrie par la vision éclectique d'un... « médecin qui fait de la science... », comme il aime lui-même à se définir. Le RU 486 est le premier médicament contraceptif efficace. Rien qu'en France le RU 486 — en association avec une prostaglandine — a déjà été utilisé chez plus de 20 000 femmes avec un taux de succès de 96 %. « Plus simple du point de vue médical et moins traumatisant au plan physique et psychologique », il est une alternative médicale aux procédés chirurgicaux d'interruption volontaire de grossesse. D'ores et déjà il occupe — à côté de la pilule contraceptive — une place prépondérante dans la panoplie des procédés chimiques du contrôle de la fertilité. Rançon de sa formidable efficacité — et plus encore de son mode d'action — la controverse autour du RU 486 oppose ceux qui refusent l'idée même d'avortement à ceux qui — avec la même bonne foi à défaut des mêmes convictions — refusent de priver les femmes qui le souhaitent de ce qu'ils considèrent comme un progrès. L'importance de cette voie de recherche est en tout cas attestée par les efforts qu'entreprennent d'autres groupes pharmaceutiques en s'attaquant eux aussi à la progestérogène. Nul doute qu'avec le RU 486 Étienne Baulieu aura été non seulement au départ, mais à l'arrivée de cette première étape.

Les vertus heuristiques du RU 486 ne sont pas les moindres : elles aident le fondamentaliste à percer les mécanismes intimes de l'expression des gènes. Comme souvent en physiologie, l'antagoniste est un fabuleux révélateur, un instrument indispensable qui permet les plus belles démonstrations (sans la nalaxone, il n'y aurait pas eu les peptides opioïdes !). En étudiant le mécanisme d'action du RU 486 le groupe de Baulieu a redécouvert cette protéine ubiquitaire, la *heat shock protein* (hsp 90) et révélé son rôle inattendu mais primordial dans la première étape de la reconnaissance et de l'activation des récepteurs des stéroïdes. Le RU 486 agit aussi en aval, directement au niveau génique. Ainsi exerce-t-il son action antagoniste à deux niveaux : en stabilisant le complexe récepteur hsp 90, il s'oppose à l'activation du récepteur ; si de rares complexes atteignent malgré tout leur cible sur l'ADN, il freine l'activation transcriptionnelle du gène spécifique, probablement par des interactions subtiles avec les autres facteurs de la machinerie transcriptionnelle nucléaire.

En réalité le RU 486 est une molécule à facettes. Vice ou vertu, il n'est pas seulement un anti-progestérogène mais aussi un anti-glucocorticoïde ! Fondamentalement cette action est, là encore, utilisée avec profit : la spécificité glucocorticoïde d'un effet stéroïdien quelconque repose dorénavant sur la démonstration de son inhibition par le RU 486 qui participe ainsi à la distinction fine des deux types de récepteurs glucocorticoïdes I et II.

En clinique, le problème est tout autre et l'interrogation reste entière sur l'utilité potentielle de cette propriété anti-glucocorticoïde. Raisonnant à partir des manifestations morbides polymorphes induites par tout état d'hypercortisolisme chronique, on pouvait imaginer que le RU 486

possédât des actions bénéfiques, au moins dans certains cas d'hypertension artérielle, de vieillissement de l'os et de la peau, de diabète, de certaines obésités, de certains troubles du système nerveux central... Envisager seulement cette nouvelle approche thérapeutique et tenter d'en vérifier la validité imposaient de résoudre d'abord une question (apparemment simple) mais inévitable : que fera l'hypophyse ? Comme on pouvait le prévoir — sinon le craindre — les études chez l'homme montrent que dans tous les cas le RU 486 entraîne une augmentation de la cortisolémie. Par une sorte d'effet pervers la riposte hypophysaire s'oppose donc à l'action anti-glucocorticoïde du RU 486. Dès lors comment savoir, et éventuellement mesurer, de quel côté pencherait la balance au niveau d'un récepteur

glucocorticoïde périphérique dou-blement sollicité par l'action anti-glucocorticoïde du RU 486 exogène et l'action glucocorticoïde du cortisol sécrété en excès ?

Il s'agit en réalité d'un problème plus général qui nous interroge sur les difficultés — voire les risques, à vrai dire peu apparents jusqu'ici — de toute thérapeutique rompant l'équilibre d'un système hormonal possédant naturellement une régulation par rétrocontrôle négatif (ce problème n'existe pas pour la progestérone en début de grossesse puisque sa sécrétion n'est plus sous la dépendance de l'hypophyse). Cette interrogation légitime est peut-être simpliste et sans doute pêche-t-elle par excès de pessimisme. L'exemple des anti-aldostérones dans le traitement de l'hypertension artérielle est là pour nous rappeler qu'une anti-

hormone peut être efficace en intervenant dans un système qui possède lui aussi une régulation de ce type et, qui plus est, en l'absence de toute hypersécrétion. Dernier rejeton de la superfamille des anti-hormones anti-stéroïdes, le RU 486 n'est pas le moins original. Ses débuts tonitruants sont à la mesure des espoirs qu'il fait naître, des passions qu'il soulève, comme des interrogations qu'il suscite. Comme toute grande découverte, il agit en révélateur. Nul doute qu'il conserve encore d'autres vertus. Étienne Émile Baulieu aura ainsi créé de nouvelles perspectives riches de promesses et de défis à relever... pour quel Prix ?

X. Bertagna

Service d'endocrinologie, hôpital Cochin, 27, rue du faubourg St-Jacques, 75674 Paris Cedex 14, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ G-protéine et cancer. Les G-protéines étant impliquées dans la transduction vers l'intérieur de la cellule des signaux perçus à la membrane cellulaire, et certains de ces signaux étant mitogéniques, il était inéluctable que des mutations oncogéniques de telles G-protéines fussent décrites [1]. L'hypothèse en avait d'ailleurs été faite devant des adénomes hypophysaires produisant de l'AMP cyclique en quantité exagérée [2]. La démonstration de telles mutations portant sur la sous-unité α , vient maintenant d'être apportée par des chercheurs italiens de Milan et américains de San Francisco (CA) dans des tumeurs de l'hypophyse hypersécrétant de l'hormone de croissance, responsables par conséquent d'une acromégalie [2]. Des mutations ponctuelles portant sur l'arginine 201 ou la glutamine 227 ont été détectées ; elles suppriment l'activité intrinsèque de type GTPase de la sous-unité α , qui ne peut donc être désactivée et stimule par conséquent en permanence l'adénylate cyclase (*m/s n° 10, vol. 2, p. 583 et n° 4, vol. 3, p. 232*). Un tel mécanisme rappelle d'assez près l'activation de l'oncogène p 21^{ras} à cette différence près que cette protéine a peu d'activité

propre d'hydrolyse du GTP et opère, pour parvenir à ce résultat, en interagissant avec la protéine GAP (*GTPase activating protein*). Les mutations des codons 12, 13 et G1 du messenger *ras* empêchent cette activation de l'activité GTPasique [4]. L'AMP cyclique est rarement responsable de la stimulation de la prolifération cellulaire, si bien qu'un mécanisme du type de celui responsable du développement des tumeurs hypophysaires rapporté ici n'est probablement possible qu'au niveau de tissus bien particuliers. En revanche, bien d'autres systèmes de seconds messagers mitogéniques existent (le plus connu étant celui de la phospholipase C et de l'hydrolyse des phospho-inositides membranaires), qui pourraient être constitutivement activés par mutation d'une G-protéine [4].

[1. Kahn A. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 606-7]

[2. Vallar L, *et al. Nature* 1987 ; 330 : 566-8.]

[3. Landis CA. *Nature* 1989 ; 340 : 692-6.]

[4. Loucheux - Lefèbre MH. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 33-7.]

[5. Mc Cornick F. *Nature* 1989 ; 340 : 678-9.]