

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.]