

■■■■ **Le gène « tout velu » : de la cuticule à l'os.** Le signal Hedgehog a déjà fait l'objet de nombreux articles en raison de son importance dans la morphogenèse des invertébrés et des vertébrés (*m/s* 1996, n° 4, p. 514 et n° 10, p. 1111), y compris chez l'homme, chez lequel les anomalies de transmission du signal sont cause de maladies qui ont été regroupées sous le terme de « hedgehogopathies » (*m/s* 1997, n° 2, p. 402) [1]. Le signal émis par Hedgehog agit à faible et à forte distance de son lieu d'origine. Pourtant, les mécanismes de diffusion de proche en proche et à distance n'ont pas encore été complètement élucidés. La découverte récente d'un gène intervenant dans la diffusion de la protéine Hedgehog (Hh) permet non seulement de comprendre le rôle de celle-ci dans la morphogenèse de l'os mais aussi d'ajouter le syndrome des exostoses multiples à la liste des hedgehogopathies. En raison de l'aspect poilu des mutants observés chez la drosophile, le nouveau gène a été baptisé d'un nom français : *tout velu* (ou *ttv*) par l'équipe qui l'a découvert à Harvard (Boston MA, USA) au cours d'une étude sur la « polarité segmentaire »* chez la drosophile [2]. Grâce à l'observation d'individus mosaïques dépourvus de l'expression du gène *Patched*, et/ou du gène *tout velu*, la diffusion de la protéine Hh a pu être étudiée ; normalement, une régulation s'effectue par les protéines Ptc et Ttv qui ont une action opposée : Hh serait séquestrée par le récepteur transmembranaire Ptc, alors que Ttv aiderait à sa diffusion. En l'absence de Ptc, Hh diffuse nettement plus loin. En l'absence de Ptc et de Ttv, la diffusion se limite aux cellules contiguës. Ces constatations sont déjà d'un grand intérêt. Mais l'analyse du gène *ttv* a montré, en outre, une

forte analogie avec les gènes humains *EXT-1* et *EXT-2* dont les mutations sont responsables chez l'homme du syndrome des exostoses multiples (*m/s* 1996, n° 1, p. 111). D'après le mécanisme d'action de *EXT-1*, démontré récemment, une explication pathogénique de ce syndrome peut être proposée [3]. Le gène *EXT-1*, qui présente 56 % d'identité avec *Ttv*, se trouve dans le réticulum endoplasmique où il règle la synthèse d'un héparane sulfate glycosaminoglycane [4]. Celui-ci pourrait interagir spécifiquement avec Hh à la surface cellulaire. Au cours de la morphogenèse de l'os, la protéine codée par *Indian hedgehog* (*Ihh*) interagit avec la protéine PTHrP (*parathormone related protein*) pour régler la différenciation des chondrocytes (progéniteurs du cartilage) [5]. La mutation d'un des gènes *EXT* perturberait donc la voie de signalisation d'*Indian Hedgehog*. Ceux-ci peuvent être considérés comme des suppresseurs de tumeurs (*m/s* 1996, n° 12, p. 1444), mais avec discernement. En effet, la perte de fonction d'*EXT-1* n'est pas un prérequis pour la formation des tumeurs : dans les exostoses provenant de chondrosarcomes, la perte de l'hétérozygotie est due à l'élimination du mutant et non pas à celle du gène sauvage. Il nous reste donc encore à trouver quelques pièces du puzzle dans cette passionnante voie de signalisation Hedgehog où l'on rencontre aussi la nævomatose basocellulaire (ou syndrome de Gorlin) [6] et des tumeurs du neurectoderme primitif.

- [1. Bellaïche Y, Perrimon N. *Med Sci* 1997; 13: 166-74.]
 [2. Bellaïche Y, *et al.* *Nature* 1998; 394: 85-8.]
 [3. Ingham PW. *Nature* 1998; 394: 16-7.]
 [4. McCormick C, *et al.* *Nat Genet* 1998; 19: 158-61.]
 [5. Vorkamp A, *et al.* *Mech Dev* 1998; 71: 65-76.]
 [6. Gorry P, *et al.* *Med Sci* 1996; 12: 1105-8.]

■■■■ **Une meilleure pilule pour les lendemains qui ne chantent pas.** La contraception en urgence, pratiquée dans les 72 heures suivant un rapport non protégé, est un élément important dans la stratégie de prévention des avortements provoqués pour grossesse non désirée. La méthode de Yuspe *et al.*, combinant œstrogènes et progestatifs (éthinyloestradiol 100 µg et lévonorgestrel 500 µg répétés après 12 heures) était jusqu'à présent la méthode de référence [1]. Ses inconvénients provenaient des contre-indications des œstrogènes liées aux risques de thrombose artérielle ou veineuse. Une large étude multicentrique (1 998 femmes dans 21 pays des 5 continents), a comparé l'efficacité et les effets secondaires de la méthode de Yuspe *et al.* et de la prescription de lévonorgestrel seul (750 µg) selon le même protocole de deux prises à 12 heures d'intervalle [2]; elle montre de très nets avantages (statistiquement significatifs, $p = 0,01$) pour la seconde méthode : un moindre taux d'échec (1,1 % contre 3,2 %), moins de nausées (23,1 % contre 50,5 %) et de vomissements (5,6 % contre 18,8 %). Elle montre, en outre, que l'efficacité de chacun des traitements diminue à mesure qu'augmente le délai séparant rapport sexuel et traitement. Ces résultats confirment ceux obtenus dans une étude antérieure de moins grande envergure [3]. Pourquoi le traitement par lévonorgestrel seul est-il plus efficace qu'accompagné d'œstrogènes? Peut-être parce que la dose de progestéronne est inférieure dans la méthode Yuspe. Quoi qu'il en soit, il semble qu'on ait trouvé une bonne formule!

- [1. Yuspe AA, *et al.* *Fertil Steril* 1982; 37: 508-13.]
 [2. *Task force on postovulatory methods of fertility regulation.* *Lancet* 1998; 352: 428-33.]
 [3. Ho PC, *et al.* *Hum Reprod* 1993; 8: 389-92.]

* Le phénotype tout-velu ressemble à celui observé chez les homozygotes pour le gène mutant *wingless* ou Hedgehog avec absence des zones de cuticule nue et perte de polarité des excroissances cuticulaires [2].