

> Il apparaît de plus en plus évident que les modifications post-traductionnelles, par leur capacité à moduler de manière réversible les fonctions des protéines modifiées, sont les acteurs majeurs de la plasticité fonctionnelle des protéines. Le récepteur des œstrogènes ($ER\alpha$), largement impliqué dans le développement du cancer mammaire, est également la cible de nombreuses modifications post-traductionnelles. Celles-ci modulent son activité en changeant sa localisation *via* la création de nouvelles surfaces d'interaction ou le masquage de surfaces existantes, modifiant ainsi la nature de ses partenaires. Certaines de ces modifications post-traductionnelles de $ER\alpha$ sont dérégulées dans les cancers mammaires et pourraient constituer de potentielles cibles thérapeutiques. <

Les modifications post-traductionnelles orchestrent l'action du récepteur des œstrogènes $ER\alpha$ dans les tumeurs mammaires

Coralie Poulard, Katia Bouchekioua-Bouzaghrou, Stéphanie Sentis, Laura Corbo, Muriel Le Romancer



Équipe labélisée
Ligue contre le cancer,
Inserm U590,
Centre Léon Bérard, bâtiment
Cheney D,
28, rue Laennec,
Lyon F-69008, France.
leroman@lyon.fnclcc.fr

La signalisation de $ER\alpha$

L'action des œstrogènes s'exerce *via* la liaison à leur récepteur : le récepteur des œstrogènes de type alpha ($ER\alpha$), auquel nous consacrons cette revue, et bêta ($ER\beta$). Le complexe $ER\alpha/E_2$ (E_2 désigne le 17 β -œstradiol) joue un rôle essentiel dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales mammaires normales et tumorales [1]. En effet, il a été montré que les œstrogènes interviennent dans l'initiation et le développement du cancer du sein et que $ER\alpha$ est surexprimé dans plus de 70 % de ces cancers, constituant donc une cible majeure de l'hormonothérapie [2]. Toutefois, certaines patientes développent des résistances aux traitements, aussi apparaît-il important de connaître la signalisation de $ER\alpha$ dans le détail. Dans la cellule, il existe plusieurs voies de signalisation de $ER\alpha$ (Figure 1) : une voie dite génomique où $ER\alpha$, après sa liaison aux œstrogènes, se dimérise et régule la transcription des gènes cibles soit directement en se fixant sur ses éléments de réponse (voie A), soit indirectement en interagissant avec des facteurs de transcription comme AP-1 et SP-1 (voie B).

Ensuite, le recrutement de corégulateurs primaires puis secondaires permettra l'initiation de la transcription des gènes cibles de $ER\alpha$. Parallèlement à cette voie, il existe une activation de $ER\alpha$ indépendante des œstrogènes (voie C), mais dépendante d'hormones, telles que l'EGF (*epidermal growth factor*), l'IGF (*insulin growth factor*) ou la prolactine qui activent des kinases qui elles-mêmes activent $ER\alpha$, en le phosphorylant. Il existe également une voie d'activation de $ER\alpha$ appelée voie non génomique (voie D) : les œstrogènes induisent alors une réponse cellulaire très rapide qui met en jeu un *pool* de molécules $ER\alpha$ localisées près de la membrane plasmique [3]. Le complexe $ER\alpha/E_2$ interagit avec la protéine tyrosine kinase Src, la sous-unité p85 de la PI3K et d'autres protéines accessoires, formant ainsi un macrocomplexe qui entraîne l'activation de cascades de signalisation, dont celle des voies MAPK et Akt. Ces voies de signalisation régulent la prolifération cellulaire, notamment par l'activation de la transcription de gènes comme celui qui code la cycline D1 [4].

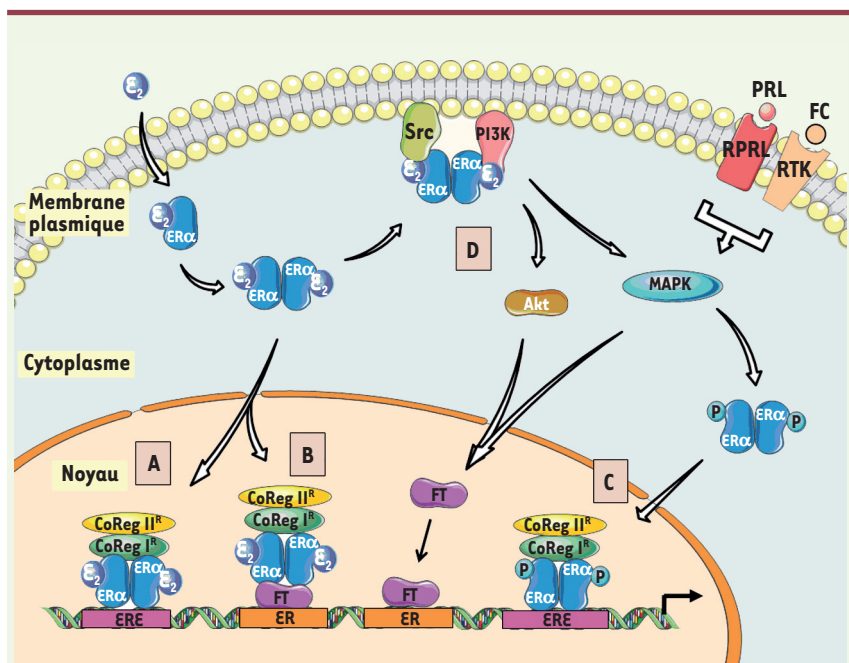


Figure 1. Les voies de signalisation de ER α . Il existe 4 voies d'action de ER α : la voie A est la voie génomique directe où ER α fixé à son ligand et dimérisé se fixe sur l'ADN au niveau de ses éléments de réponse (ERE) puis recrute des corégulateurs primaires et secondaires qui vont permettre d'activer la transcription des gènes cibles. La voie B est la voie génomique indirecte où le récepteur est un régulateur de facteur de transcription (FT). La voie C est indépendante des œstrogènes et active le récepteur par phosphorylation. La voie D est la voie non génomique où le récepteur recrute des protéines kinases qui activent différentes voies de signalisation. E $_2$: œstradiol ; ERE : éléments de réponse aux œstrogènes ; ER : éléments de réponse à d'autres facteurs de transcription ; P : phosphorylation ; RTK : récepteur à activité tyrosine kinase ; PRL : prolactine ; RPRL : récepteur de la prolactine ; CoReg I^R : corégulateurs primaires ; CoReg II^R : corégulateurs secondaires ; FT : facteur de transcription.

Nous nous proposons de répertorier les modifications post-traductionnelles de ER α et leurs fonctions ainsi que leur dérégulation dans les cancers mammaires.

Rôle des modifications post-traductionnelles de ER α dans la régulation de son activité

Modifications post-traductionnelles de ER α et voies d'activation génomique

Les phosphorylations

Les phosphorylations sont les premières modifications décrites et donc les plus étudiées (Tableau 1). ER α comporte de nombreux sites phosphorylables en réponse aux œstrogènes et à d'autres hormones ou facteurs de croissance. La sérine 118, la plus étudiée, est un site actif de régulation puisqu'elle est modifiée par de nombreuses kinases en réponse aux œstrogènes ou à d'autres facteurs. Par exemple, en réponse aux facteurs de croissance EGF et IGF-1, les MAPK induisent la phosphorylation de la sérine 118 [5]. Plus récemment, il a été montré que la prolactine induit également la phosphorylation de la sérine 118 mais la kinase impliquée n'a pas été identifiée [6]. Des expériences d'immunoprécipitation de la chromatine ont montré que ER α phosphorylé sur la sérine 118 se localise au niveau de plusieurs promoteurs de gènes cibles, ce qui démontre clairement son rôle dans la transcription [7]. Parmi les sérines activateuses de la transcription, on distingue également la sérine 167 ainsi que les sérines 104 et 106 (Tableau 1). La sérine 305 est un site de phosphorylation pour Pak1 (*p21-activated kinase*) [8] et pour la PKA (protéine kinase dépendante de l'AMPc) [9]. Cette phosphorylation contribue aux fonctions transactivatrices du récepteur.

Les autres sérines phosphorylées régulent des propriétés de ER α . Par exemple, la sérine 236, phosphorylée par la PKA, joue un rôle dans la

dimérisation du récepteur [10]. En revanche, la phosphorylation basale de la tyrosine 537 régule la fixation de E $_2$ sur ER α [11]. La phosphorylation de la thréonine 311 par la p38-MAPK inhibe l'export nucléaire de ER α [12], toutes ces régulations convergeant vers la régulation de l'activité transcriptionnelle de ER α .

Les autres modifications

ER α subit également des acétylations. La protéine histone acétyltransférase p300 acétyle les lysines 299, 302, 303 et ces modifications ont un rôle répressif sur l'activité transcriptionnelle de ER α [13]. En revanche, p300 acétyle également les lysines 266 et 268 de façon E $_2$ dépendante, stimulant ainsi la liaison du récepteur à l'ADN et par conséquent son activité transcriptionnelle [14].

De nombreuses études ont montré que l'activité transcriptionnelle de ER α est également régulée par la voie de dégradation ubiquitine/protéasome. Ce n'est qu'en 2008 que les lysines 302 et 303 ont été identifiées comme des cibles de polyubiquitinylation régulant la stabilité de ER α . La polyubiquitinylation de ER α sur ces lysines joue un rôle d'activateur de l'activité transcriptionnelle de ER α œstrogéno-dépendante [15].

Bien que ER α soit dépourvu de sites consensus de sumoylation, notre équipe a montré que le récepteur était sumoylé dans la région charnière sur les lysines 266, 268, 299, 302 et 303. La sumoylation de ER α est œstrogéno-dépendante et implique les protéines E3 ligases PIAS1 (*protein inhibitor of activated STAT1*) et PIAS3. La sumoylation de ER α augmente son activité transcriptionnelle [16].

Sites de phosphorylation	Activation	Kinases	Fonctions	Références
S104-106	ND	Cycline A/CDK2	Activation de la transcription	[26]
	Œstrogènes	GSK3		[27]
S118	Œstrogènes	- Cdk7,	Activation de la transcription	[28],
	Œstrogènes	- IKK α , GSK3		[27, 29]
	Œstrogènes	MAPK		
	EGF et IGF-1	ND		[5]
	Prolactine			[6]
S167	Insuline	S6K1	Activation de la transcription	[30]
S236	Absence d'œstrogènes	PKA	Inhibe la dimérisation du récepteur	[10]
S305	ND	Pak1	Activation de la transcription	[8]
	ND	PKA	Activation de la transcription en présence de Tam	[9]
T311	Œstrogènes	p38-MAPK	Inhibe l'export nucléaire de ER α	[12]
Y537	Basale	p56 ^{lck} , p60 ^{c-src}	Régule la fixation de l'E ₂ sur ER α	[11]

Tableau I. Les sites de phosphorylation de ER α et leur fonction. ND : non déterminé ; Tam : tamoxifène ; GSK3 : *Glycogen-synthase kinase-3* ; IKK α : *I κ B kinase*.

Très récemment, il a été montré que la méthyltransférase SET7 méthyle la lysine 302 de la région charnière et stabilise le récepteur. Cette méthylation est nécessaire au recrutement de ER α au niveau des promoteurs des gènes cibles et à l'activation de la réponse transcriptionnelle induite par les œstrogènes [17]. L'ensemble de ces modifications étant réversible et très dynamique, celles-ci peuvent être un moyen de réguler l'assemblage et le désassemblage des complexes transcriptionnels liés à ER α .

Modifications post-traductionnelles de ER α dans les voies d'activation non génomique

ER α est palmitoylé dans le domaine de liaison à l'hormone sur la cystéine 447 par la palmitoyl acyl-transférase (PAT). Cette modification permet de localiser ER α à la membrane plasmique au niveau des cavéoles grâce à son interaction avec la cavéoline. La liaison des œstrogènes à ER α empêche l'action de la PAT et permet au récepteur de s'associer à d'autres protéines dans d'autres microdomaines [18].

Récemment notre équipe a montré que la méthylation de ER α sur une arginine est une étape-clé dans l'activation des voies non génomiques induites par les œstrogènes. ER α est méthylé par l'arginine méthyltransférase PRMT1 sur l'arginine 260 localisée dans le

domaine de liaison à l'ADN, et cette modification est essentielle à la formation d'un macrocomplexe qui contient ER α /Src/PI3K/FAK (*focal adhesion kinase*). La méthylation de ER α est rapide et transitoire, ce qui suggère l'existence d'une régulation fine de ce processus [19].

La cartographie des modifications post-traductionnelles de ER α montre que ces modifications sont concentrées autour de la région charnière, ce qui laisse supposer des relations entre ces différentes modifications (Figure 2 A et B).

Les interrelations entre les modifications post-traductionnelles de ER α

De plus en plus d'études révèlent des connexions entre les différentes modifications post-traductionnelles d'une protéine. Ces *crossstalks* commencent également à être décrits pour ER α . Par exemple, une relation fonctionnelle a été mise en évidence entre la phosphorylation de la sérine 305, celle de la sérine 118 et l'acétylation de la lysine 303. La mutation de la sérine 305 en acide glutamique, qui mime une phosphorylation constitutive, conduit à une augmentation de la phosphorylation de la sérine 118 et à une inhibition de l'acétylation de la lysine 303 [20]. La phosphorylation de la sérine 305 par Pak1 est donc nécessaire au maintien de la phosphorylation de la sérine 118 et à l'inhibition de l'acétylation de la lysine 303, potentialisant ainsi l'activité transcriptionnelle de ER α [21].

Récemment, il a été montré qu'un peptide de ER α acétylé sur le résidu 303 est un mauvais substrat pour la méthylation induite par

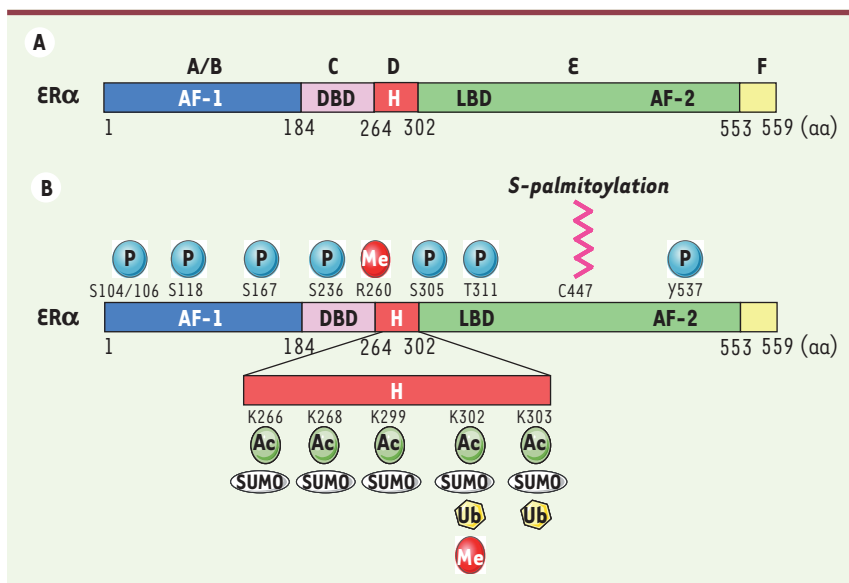


Figure 2. Les modifications post-traductionnelles de ERα. **A.** Domaines fonctionnels de ERα : le domaine A/B contient le domaine de transcription œstrogéno-indépendant : AF-1 (*activation function-1*). Le domaine C contient le domaine de liaison à l'ADN. Le domaine D est la région charnière qui contient les séquences de localisation nucléaire. Le domaine E contient le domaine de liaison du ligand (LBD) et AF-2 (*activation function 2*) qui active la transcription de façon œstrogéno-dépendante. Le domaine F joue un rôle dans la spécificité du ligand. **B.** Sites des modifications de ERα. Me : méthylation, P : phosphorylation ; Ac : acétylation ; Ub : ubiquitinylation ; Sumo : sumoylation.

SET7 sur la lysine 302 [17]. Sachant que la méthylation sur lysine stabilise ERα, il semble donc probable que l'acétylation de la lysine 303 empêche la méthylation de ERα sur la lysine 302, déstabilisant ainsi ERα, ce qui participerait à l'effet négatif de l'acétylation de la lysine 303 sur la transcription.

L'ensemble de toutes ces modifications participe probablement à la régulation des différentes étapes du cycle transcriptionnel du récepteur ERα.

Les modifications post-traductionnelles de ERα sont dérégulées dans les tumeurs mammaires

Dans le cadre du traitement des cancers, le ciblage des modifications post-traductionnelles a déjà été entrepris. Par exemple, l'utilisation d'inhibiteurs des histones déacétylases dans certains cancers s'avère être une piste prometteuse [31]. Dans le cadre du cancer du sein, les voies de signalisation impliquées dans les modifications de ERα sont essentielles au maintien du fonctionnement normal de la cellule et peuvent aussi être impliquées dans le processus de tumorigénèse mammaire. Grâce à des anticorps reconnaissant spécifiquement les formes modifiées du récepteur, il a été possible de montrer que certaines formes sont surexprimées dans les cancers mammaires.

Des études ont ainsi montré que le niveau de phosphorylation de la sérine 118 de ERα augmente dans ces tumeurs. Cependant, il existe une controverse quant à la valeur pronostique de cette phosphorylation [22] qu'une étude sur une plus grande cohorte de patientes permettra probablement de trancher.

Un anticorps spécifique d'une forme de ERα méthylée sur l'arginine 260 a permis de montrer que ERα est faiblement méthylé dans les cellules épithéliales normales et hyperméthylé dans 55 % des tumeurs mammaires. Une étude pour déterminer si la méthylation de ERα peut être considérée comme un marqueur diagnostique et/ou pronostique dans les cancers du sein est en cours [19].

Une étude réalisée sur 267 tumeurs du sein invasives a montré qu'une mutation somatique dans le gène ERα (A908G), conduisant à la substitution de la lysine 303 en arginine, est présente dans 50 % des tumeurs et est associée à un mauvais pronostic. Cette mutation induit une hypersensibilité des cellules aux œstrogènes. Cela suggère que cette lysine, dont les modifications sont soumises à une très fine régulation (acétylation, sumoylation, ubiquitinylation), joue un rôle important dans la régulation de la fonction de ERα [23].

Il a aussi été montré que l'hyperexpression de formes modifiées de ERα joue un rôle dans la résistance à l'hormonothérapie. Par exemple, la phosphorylation de la sérine 305 intervient dans le phénomène de résistance au tamoxifène. En effet, les tumeurs de patientes résistantes au tamoxifène sont caractérisées par une hyperactivation de la PKA et donc une hyperphosphorylation de la sérine 305. Cette phosphorylation induit un changement conformationnel du récepteur qui lui permet, en présence de tamoxifène, de s'associer avec le coactivateur SRC-1 et d'induire la transcription des gènes cibles [9, 24].

Conclusion

La régulation du protéome par des modifications post-traductionnelles est maintenant considérée comme un paramètre majeur qui contribue à la diversité structurale et fonctionnelle des mécanismes cellulaires. ERα est un bon exemple de ces mécanismes de régulation. Ces modifications interviennent à chaque étape de la régulation de ERα, que ce soit la fixation du ligand, la localisation subcellulaire, la stabilité du récepteur ou le recrutement des corégulateurs, le tout convergeant vers la régulation

de la transcription génique. Le décryptage de tous les sites modifiés et des mécanismes qui antagonisent la formation des modifications post-traductionnelles est important pour comprendre la régulation de ER α et sa dérégulation dans les cancers mammaires. La situation est en fait plus complexe puisque les corégulateurs de ER α subissent également des modifications post-traductionnelles. Par exemple, le coactivateur SRC-3 (membre de la famille p160) peut être phosphorylé, méthylé, acétylé et ubiquitinylé en réponse aux œstrogènes [25]. Les combinaisons de toutes les modifications de ER α et de ses corégulateurs permettent une fine régulation spatiotemporelle de la signalisation œstrogénique. De plus, certaines de ces modifications sont dérégulées dans la tumorigénèse mammaire et les enzymes impliquées pourraient constituer de nouvelles cibles anticancéreuses. \diamond

SUMMARY

Post-translational modifications modulate estrogen receptor alpha activity in breast tumors

Regulation of the proteome by post-translational modifications (PTM) emerges as a major contributing factor to the functional diversity in biology regulating cellular processes. Because PTM are key to the physiologic functions of the proteins involved, it is imperative that we understand the « coding » that these modifications impart to regulate diverse activities. As estrogen signaling mediates a plethora of PTM not only on the receptors themselves but also on their coregulators, we investigate to « crack » the ER code. Besides the long-known phosphorylation, other covalent additions such as acetylation, ubiquitination, sumoylation and methylation have been described for estrogen receptors in recent years. These modifications affect receptor stability and activity, and provide potential mechanisms for cell- or-gene-specific regulation. A better understanding of the impact of these PTMs on estrogen receptor should help in the identification of new drugs for breast cancer treatments. \diamond

REMERCIEMENTS

Coralie Poulard est financée par le ministère de la Recherche et Katia Bouchekioua-Bouzaghrou est financée par la Ligue nationale contre le cancer. Les illustrations ont été réalisées à partir du site internet : « Servier Medical Art ».

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 340-52.
2. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 814-23.
3. Bjornstrom L, Sjoberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol Endocrinol* 2005 ; 19 : 833-42.
4. Castoria G, Migliaccio A, Bilancio A, et al. PI3-kinase in concert with Src promotes the S-phase entry of oestradiol-stimulated MCF-7 cells. *EMBO J* 2001 ; 20 : 6050-9.
5. Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, et al. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* 1995 ; 270 : 1491-4.
6. Gonzalez L, Zambrano A, Lazaro-Trueba I, et al. Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells. *Oncogene* 2009 ; 28 : 1298-308.

7. Weitsman GE, Li L, Skliris GP, et al. Estrogen receptor-alpha phosphorylated at Ser118 is present at the promoters of estrogen-regulated genes and is not altered due to HER-2 overexpression. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 10162-70.
8. Wang RA, Mazumdar A, Vadlamudi RK, Kumar R. P21-activated kinase-1 phosphorylates and transactivates estrogen receptor-alpha and promotes hyperplasia in mammary epithelium. *EMBO J* 2002 ; 21 : 5437-47.
9. Michalides R, Griekspoor A, Balkenende A, et al. Tamoxifen resistance by a conformational arrest of the estrogen receptor alpha after PKA activation in breast cancer. *Cancer Cell* 2004 ; 5 : 597-605.
10. Chen D, Pace PE, Coombes RC, Ali S. Phosphorylation of human estrogen receptor alpha by protein kinase A regulates dimerization. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 1002-15.
11. Arnold SF, Melamed M, Vorobjikina DP, Notides AC, Sasson S. Estradiol-binding mechanism and binding capacity of the human estrogen receptor is regulated by tyrosine phosphorylation. *Mol Endocrinol* 1997 ; 11 : 48-53.
12. Lee H, Bai W. Regulation of estrogen receptor nuclear export by ligand-induced and p38-mediated receptor phosphorylation. *Mol Cell Biol* 2002 ; 22 : 5835-45.
13. Wang C, Fu M, Angeletti RH, et al. Direct acetylation of the estrogen receptor alpha hinge region by p300 regulates transactivation and hormone sensitivity. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 18375-83.
14. Kim MY, Woo EM, Chong YT, et al. Acetylation of estrogen receptor alpha by p300 at lysines 266 and 268 enhances the deoxyribonucleic acid binding and transactivation activities of the receptor. *Mol Endocrinol* 2006 ; 20 : 1479-93.
15. Berry NB, Fan M, Nephew KP. Estrogen receptor-alpha hinge-region lysines 302 and 303 regulate receptor degradation by the proteasome. *Mol Endocrinol* 2008 ; 22 : 1535-51.
16. Sentsis S, Le Romancer M, Bianchin C, et al. Sumoylation of the estrogen receptor alpha hinge region regulates its transcriptional activity. *Mol Endocrinol* 2005 ; 19 : 2671-84.
17. Subramanian K, Jia D, Kapoor-Vazirani P, et al. Regulation of estrogen receptor alpha by the SET7 lysine methyltransferase. *Mol Cell* 2008 ; 30 : 336-47.
18. Acconcia F, Ascenzi P, Bocedi A, et al. Palmitoylation-dependent estrogen receptor alpha membrane localization: regulation by 17beta-estradiol. *Mol Biol Cell* 2005 ; 16 : 231-7.
19. Le Romancer M, Treilleux I, Leconte N, et al. Regulation of estrogen rapid signaling through arginine methylation by PRMT1. *Mol Cell* 2008 ; 31 : 212-21.
20. Rayala SK, Talukder AH, Balasenthil S, et al. P21-activated kinase 1 regulation of estrogen receptor-alpha activation involves serine 305 activation linked with serine 118 phosphorylation. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 1694-701.
21. Cui Y, Zhang M, Pestell R, et al. Phosphorylation of estrogen receptor alpha blocks its acetylation and regulates estrogen sensitivity. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 9199-208.
22. Murphy LC, Weitsman GE, Skliris GP, et al. Potential role of estrogen receptor alpha (ERalpha) phosphorylated at Serine118 in human breast cancer *in vivo*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006 ; 102 : 139-46.
23. Herynk MH, Parra I, Cui Y. Association between the estrogen receptor alpha A908G mutation and outcomes in invasive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 3235-43.
24. Zwart W, Griekspoor A, Berno V, et al. PKA-induced resistance to tamoxifen is associated with an altered orientation of ERalpha towards co-activator SRC-1. *EMBO J* 2007 ; 26 : 3534-44.
25. O'Malley BW, Qin J, Lanz RB. Cracking the coregulator codes. *Curr Opin Cell Biol* 2008 ; 20 : 310-5.
26. Rogatsky I, Trowbridge JM, Garabedian MJ. Potentiation of human estrogen receptor alpha transcriptional activation through phosphorylation of serines 104 and 106 by the cyclin A-CDK2 complex. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 22296-302.
27. Medunjanin S, Hermiani A, De Servi B, et al. Glycogen synthase kinase-3 interacts with and phosphorylates estrogen receptor alpha and is involved in the regulation of receptor activity. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 33006-14.
28. Chen D, Washbrook E, Sarwar N, et al. Phosphorylation of human estrogen receptor alpha at serine 118 by two distinct signal transduction pathways revealed by phosphorylation-specific antisera. *Oncogene* 2002 ; 21 : 4921-31.
29. Park KJ, Krishnan V, O'Malley BW, Yamamoto Y, Gaynor RB. Formation of an IKKalpha-dependent transcription complex is required for estrogen receptor-mediated gene activation. *Mol Cell* 2005 ; 18 : 71-82.
30. Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, et al. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 6361-9.
31. Mottet D, Castronovo V. Les histones désacétylases : nouvelles cibles pour les thérapies anti-cancéreuses. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 742-6.

TIRÉS À PART

M. Le Romancer