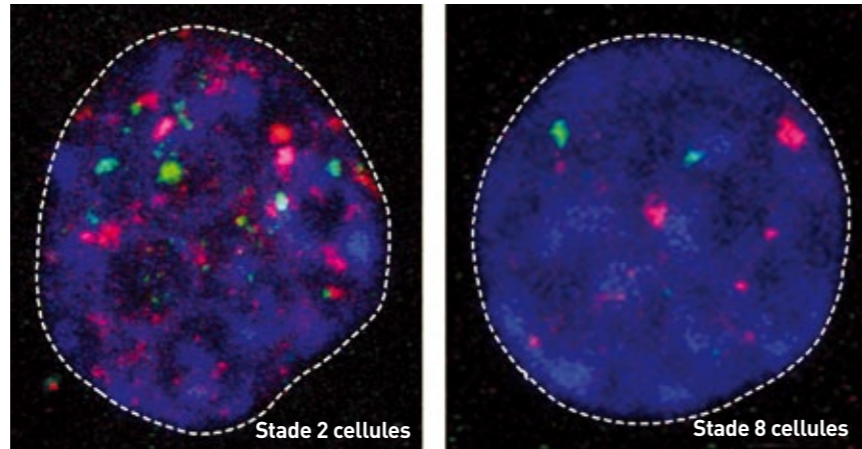


ÉPIGÉNÉTIQUE

Le réveil de l'ADN viral

Des séquences d'ADN habituellement inactives se réveilleraient chez l'embryon. Une découverte qui pourrait permettre de mieux comprendre certains problèmes d'infertilité mais aussi le développement de certains cancers.

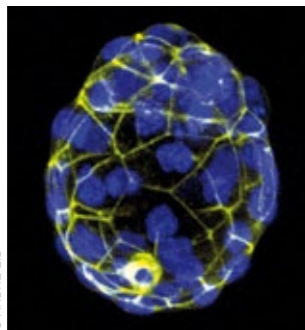


Le nombre de rétrotransposons activés (en rose et vert) dans l'embryon diminue au cours du développement (ici de 2 à 8 cellules).

L'essentiel de notre génome est constitué d'ADN non codant qui ne donne donc naissance à aucune

protéine. Au cœur de nos cellules, ce type d'ADN est généralement inactivé mais ses fonctions biologiques ne sont pas encore totalement comprises. « De récentes études suggéraient cependant que certaines séquences non codantes d'origine virale [?] - les rétrotransposons endogènes - ne seraient pas inhibées dans les premiers stades embryonnaires », explique Maria-Elena Torres-Padilla (☛) de l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), à Illkirch près de Strasbourg. Ses travaux viennent de confirmer cette hypothèse chez la souris : ils montrent que ces rétrotransposons sont réactivés dans les premiers jours qui suivent la fécondation de l'ovule.

« En séquencant le génome d'embryons de souris prélevés à différents stades de développement, nous avons, en effet, observé une activité transcriptionnelle [?] notable des rétrotransposons régulée par une nouvelle classe de très petits ARN », précise la chercheuse. Leur expression diminue cependant au fur et à mesure que l'embryon se développe puis disparaît juste avant l'implantation dans l'utérus. « Nous voulions comprendre



Embryon de souris 3 jours et demi après la fécondation, noyaux en bleu, et membranes des cellules en jaune

comment ces séquences d'origine virale devenaient inactives avant l'étape d'implantation. » Surprise : cette inhibition est le résultat d'un mécanisme différent de ceux rencontrés habituellement pour neutraliser ces séquences génétiques. « Au lieu de gagner des marqueurs qui indiquent à l'ADN de se condenser, empêchant sa transcription en ARN, ces séquences sont mises sous silence simplement en perdant leurs marqueurs d'activation. » L'ADN serait

« Ces séquences sont mises sous silence simplement en perdant leurs marqueurs d'activation »

ainsi organisé de façon atypique au stade embryonnaire, ce qui permettrait notamment aux rétrotransposons, habituellement inhibés, de s'exprimer dans les premiers jours de vie

embryonnaire des mammifères. Si ces travaux mettent en lumière de nouveaux mécanismes épigénétiques [?] de régulation des gènes chez l'embryon, ils pourraient aussi avoir des répercussions sur la fertilité. En effet, chez un couple désireux d'avoir des enfants, 40 % des embryons fécondés ne s'implantent pas correctement. « Nous soupçonnons un dérèglement de ce phénomène d'activation et de suppression des rétrotransposons d'être à l'origine de certains de ces problèmes d'implantation », suggère Maria-Elena Torres-Padilla. Par ailleurs, ces rétrotransposons peuvent générer des mutations dans le génome, processus susceptible de provoquer des cancers. « La progression tumorale semble finalement assez similaire aux premiers stades de l'embryogenèse. » Pour résoudre des problèmes d'infertilité et mieux comprendre l'apparition de certains cancers, il est donc crucial de savoir ce qui se passe lors de cette étape de reprogrammation du génome. À la clé, l'ouverture de nouvelles pistes de traitements. ■ Simon Pierrefixe

ADN d'origine virale

Séquences d'ADN qui proviennent de l'intégration de virus dans le génome des ancêtres des mammifères il y a des millions d'années, et qui ont, depuis, perdu leur capacité à sortir de la cellule.

Activité transcriptionnelle

Étape de la synthèse des protéines, qui produit un ARN à partir de l'ADN.

Épigénétique

Étude des modifications de l'expression des gènes qui, bien que transmises au cours du renouvellement cellulaire, mais aussi de génération en génération, ne s'expliquent pas par des modifications de la séquence d'ADN.

☛ Maria-Elena Torres-Padilla : unité 964 Inserm/UMR 7104 CNRS - Université de Strasbourg

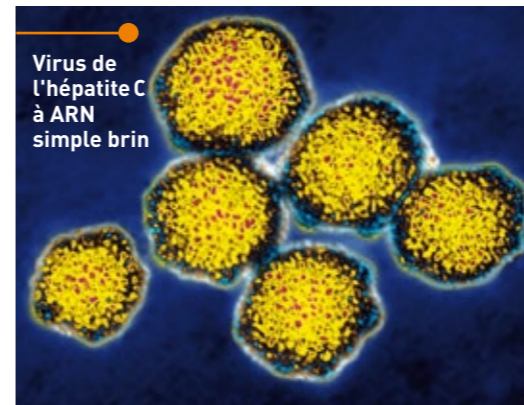
☛ A. Fadloun et al. *Nature Structural & Molecular Biology*, 27 janvier 2013 (en ligne) doi : 10.1038/nsmb.2495

Hépatite C Mathématiques antivirales

Le mode d'action d'un antiviral prometteur contre l'hépatite C, le daclatasvir, n'était pas entièrement compris. C'est maintenant chose faite grâce aux travaux de Jérémie Guedj (☛) de l'unité Modèles et méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques. À l'aide d'un nouveau modèle mathématique, ses recherches ont montré que cette molécule bloque la synthèse du virus et son assemblage hors de la cellule. Ce type de modélisation pourrait être appliqué à d'autres traitements actuellement en développement pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action. Par ailleurs, ces travaux ont aussi permis de réévaluer à la baisse - d'un facteur quatre - le temps de demi-vie du virus dans le sérum. Il y aurait donc une production de virus quatre fois plus importante que celle estimée jusqu'à présent. Cette découverte pourrait permettre de mieux prédire les risques d'émergence de souches résistantes. S. P.

☛ Jérémie Guedj : unité 738 Inserm - Université Paris Diderot - Paris 7, Modèles et méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques

☛ J. Guedj et al. *PNAS*, 19 février 2013 (en ligne) doi : 10.1073/pnas.1203110110



Un antipaludéen inhibe le virus

Nouveau détournement positif d'un médicament ? La ferroquine, un antipaludique dérivé de la chloroquine, inhiberait le virus de l'hépatite C. Des recherches menées par Thibaut Vausselin (☛) du Centre d'infection et d'immunité de Lille ont, en effet, montré que la ferroquine ralentit l'entrée du virus dans les cellules et inhibe la réplication de son ARN. Ce traitement de la malaria pourrait donc d'ores et déjà être utilisé contre l'hépatite C en combinaison à d'autres antiviraux. S. P.

☛ Thibaut Vausselin : unité 1019 Inserm/Université Lille 1/Institut Pasteur Lille/CNRS - Université Lille 2 Droit et Santé

☛ T. Vausselin et al. *Hepatology*, 24 janvier 2013 (en ligne) doi : 10.1002/hep.26273



Comparaison entre un os normal (à gauche) et un os ostéoporotique (à droite)

Réparation osseuse La piste de l'intégrine

Comment lutter contre l'ostéoporose ? Cette perte progressive de la masse osseuse est le résultat d'un déséquilibre entre deux types de cellules : les ostéoblastes, qui élaborent la matrice osseuse et la calcifient, et les ostéoclastes, responsables de la perte osseuse. Avec l'âge et la ménopause, l'activité dominante de ces derniers conduit à une fragilisation des os. L'équipe de Pierre Marie (☛) a mis au point une nouvelle stratégie pour contrer ce mécanisme. La surexpression ou l'activation d'une intégrine [?], l'ITGA5, chez des souris, induit une signalisation intracellulaire qui permet la différenciation des cellules souches mésenchymateuses [?] en ostéoblastes. Cette stratégie favorise donc l'ostéogenèse et la réparation osseuse *in vivo*, et ouvre des perspectives thérapeutiques très prometteuses. N. B.

☛ Pierre Marie : unité 606 Inserm - Université Paris Diderot-Paris 7, Nouvelles stratégies thérapeutiques dans les pathologies de l'ostéofornation

☛ P. J. Marie, *Nature Reviews Endocrinology*, 29 janvier 2013 (en ligne) doi : 10.1038/nrendo.2013.4

Intégrine

Protéine transmembranaire capable de transmettre un signal de l'extérieur d'une cellule

Cellules souches mésenchymateuses

Cellules de la moelle osseuse pouvant donner naissance à différents types cellulaires, dont les ostéoblastes.

KQUESACO ? comme Kinase

Ce sont des enzymes qui catalysent des réactions de phosphorylation en ajoutant un ion phosphate à une molécule cible. Elles assurent un rôle fondamental dans le contrôle des fonctions du vivant. On en dénombre plus de 500 chez l'homme et leur fonctionnement complexe se fait au sein d'un réseau d'interactions avec d'autres protéines, en particulier avec d'autres kinases. Ainsi, tout dysfonctionnement peut avoir des répercussions graves, comme le cancer. C'est, par exemple, le sujet de recherche de l'équipe MAP kinases cellules souches et différenciation hématopoïétique, de l'Institut Cochin (☛). J. C.

☛ Unité 1016 Inserm/CNRS - Université Paris Descartes

IMAGERIE CÉRÉBRALE

L'émotion, ennemie du pilote ?



© AFP PHOTO/JEFF HAYNES

Crash d'avion, 1^{er} juin 1999 (Little Rock, USA). Les pilotes avaient décidé d'atterrir malgré les alertes d'orage et de vents très violents.

Pourquoi les pilotes, dans leur grande majorité, persistent-ils à vouloir atterrir malgré une météo très défavorable en passant outre les consignes de sécurité ? Parce que la charge émotionnelle qu'ils subissent, engendrée par des pressions, notamment financières, les conduit à faire ce choix à haut risque.

Après plusieurs heures de vol, l'aéroport d'arrivée est enfin en approche. Équipage et passagers sont fatigués et pressés de retrouver la terre ferme. Mais un très violent orage s'abat sur les pistes. Alors que doit faire le pilote ? Réinsérer l'avion dans le trafic aérien, en attendant une nouvelle autorisation d'atterrir ? Cela impliquerait de mobiliser son attention et ses compétences plus longtemps, entraînerait une consommation supplémentaire de carburant et donc un surcoût financier, sans compter le mécontentement des passagers... En dépit d'alertes et de consignes de sécurité prioritaires, le commandant de bord décide donc de ne pas remettre les gaz et tente l'atterrissage... Tout se passe bien : le pilote a réussi son pari ! Mais pourquoi deux pilotes sur trois, selon le *Massachusetts Institute of Technology*, font-ils ce choix à haut risque ? C'est pour tenter de répondre à cette question, que des chercheurs toulousains de l'Institut supérieur de l'aéronautique et de l'espace et le laboratoire Inserm

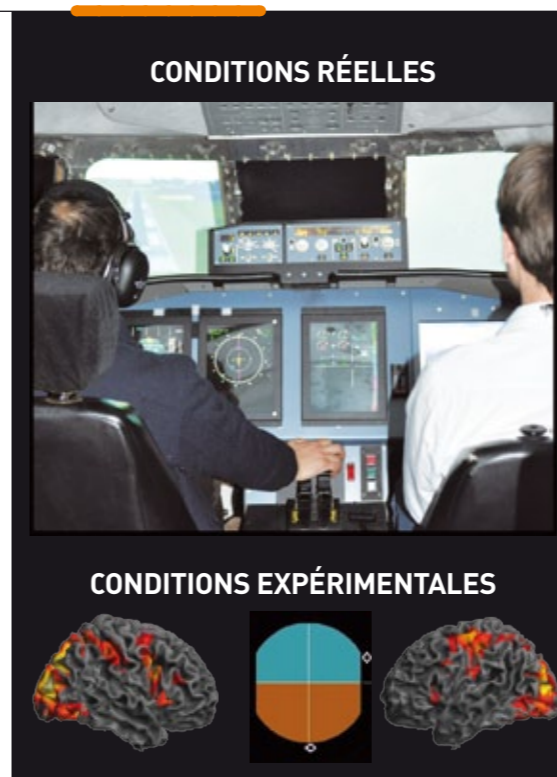
« Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques » ont placé 15 volontaires - au profil psychologique neutre - dans une expérience simulant un atterrissage sous IRMf [9]. Ces travaux ont permis de comparer la prise de décision face à une situation incertaine, avec un risque d'accident si l'atterrissage est mené à terme, avec ou sans incitation financière. C'est ce dernier facteur qui permet d'influencer l'état émotionnel du pilote.

« La prise de décision erronée résulte d'un basculement du système de raisonnement rationnel vers un système s'appuyant sur les émotions »

Si celui-ci fait un atterrissage justifié, conforme aux règles de sécurité, il obtient une récompense : de l'argent... Dans tous les autres cas, même pour une remise de

gaz elle aussi justifiée, il écope d'un malus : on lui retire de l'argent. « Ce dispositif original inspiré d'un champ d'étude récent - la neuro-économie - qui s'intéresse à l'influence des facteurs cognitifs et émotionnels, et de l'incertitude dans la prise de décision économique, couplé à la neuro-imagerie, a été mis en place à Rome avec la fondation Santa Lucia », précise Josette Pastor [10], qui a dirigé l'étude.

Résultat : la charge émotionnelle engendrée par l'attrait

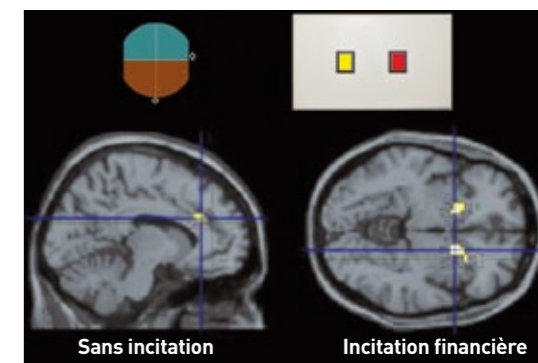


En haut, phase d'atterrissage dans le cockpit. En bas au milieu, simulation avec instrument simplifié qui permet d'ajuster la trajectoire sur la piste : plus les deux curseurs (petits ronds) sont proches des centres des axes, plus la trajectoire est correcte. À droite et à gauche, régions cérébrales impliquées dans la tâche.

financier prend le pas sur les aspects rationnels incitant à la prudence, et fait basculer la prise de décision vers le mauvais choix. Ce que confirme l'IRMf : les régions cérébrales impliquées habituellement dans le contrôle des erreurs et la rationalité des choix sont comme

mis en veille, tandis que certaines zones liées à un comportement émotionnel et moins réfléchi prennent le dessus. « La prise de décision erronée fondée sur l'optimisation économique résulte d'une bascule du système de raisonnement dit "froid", c'est-à-dire rationnel, vers un système dit "chaud" s'appuyant sur les émotions », précise Josette Pastor. Toutefois, l'argent n'est pas le seul ressort qui peut agir sur la charge émotionnelle du pilote. D'autres facteurs, d'ordre psychologique (pression de l'échec mal vécu), social (pression des passagers), mental (système de l'attention sollicité à l'excès) ou physique (fatigue) peuvent avoir le même effet sur la prise de décision.

Cette étude démontre donc que, si l'erreur est humaine, certaines situations la favorisent et engendrent un mauvais choix inhérent au fonctionnement de notre cerveau, qui traite les informations selon ses propres contraintes. Ce phénomène pourrait-il être mieux pris en considération lors de la conception des instruments de bord automatisés ? « Certainement ! Notamment en allant vers des interfaces homme-machine sensibles à l'état du pilote et respectant ses limites », avance Josette Pastor. Bref, construire des avions avant tout pour les pilotes et non pas pour les ordinateurs ! « Et c'est là tout l'enjeu de la neuro-ergonomie, une autre discipline émergente qui étudie notre cerveau au travail », conclut la chercheuse. ■



En haut, instrument et boîtier de réponse (prise de décision). En bas, régions cérébrales mises en jeu par l'incertitude : à gauche, région impliquée dans la cognition de haut niveau, à droite, région sollicitée lors d'une réponse non réfléchie.

• Josette Pastor : unité 825 Inserm - Université Toulouse III - Paul Sabatier
 • M. Causse et al. *NeuroImage*, 9 janvier 2013, 71 (2013) : 19-29

IRMf

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, technique d'imagerie médicale qui permet de visualiser l'activité du cerveau, lors de tâches réalisées par le sujet.



© FOTOLIA

Fibrose pulmonaire

Les vertus du brocoli

Dans les cas de fibrose pulmonaire idiopathique - sans cause connue -, maladie incurable et mortelle, le tissu pulmonaire est détruit progressivement à cause de la modification des propriétés des fibroblastes [9]. Le rôle clef du facteur de transcription Nrf2 dans ce processus vient d'être mis en évidence par l'équipe de Marcel Bonay [10]. Son activation entraîne la dédifférenciation [9] des fibroblastes malades *in vitro* et permet d'inverser le processus pathologique. Il pourrait donc constituer une cible thérapeutique très prometteuse. Et par quoi est-il activé ? Par le sulforaphane, composé naturel présent, par exemple, dans le brocoli ! N. B.

• Marcel Bonay : unité 700 Inserm - Université Paris Diderot - Paris 7, Physiopathologie et épidémiologie de l'insuffisance respiratoire
 • E. Artaud-Macari et al. *Antioxidants & redox signaling*, 1^{er} janvier 2013 ; 18 (1) : 66-79

Sclérose en plaques

De la testostérone contre les plaques



Modèle de la molécule de testostérone

© ANDRADE/GETTY/PHANIE

L'hormone sexuelle mâle pourrait avoir une utilité thérapeutique pour traiter des maladies démyélinisantes. La testostérone et ses dérivés stimulent, en effet, la formation de myéline - cette gaine qui protège les nerfs -, chez des souris présentant une démyélinisation chronique comparable à la sclérose en plaques humaine. Ces résultats

obtenus par Rashad Hussain et Abdel Ghomari [10] de l'unité Inserm 788 montrent que le récepteur de ces hormones, dites androgènes, serait une cible thérapeutique de choix pour reconstituer la myéline chez les hommes victimes de scléroses en plaques. S. P.

• Rashad Hussain et Abdel Ghomari : unité 788 Inserm - Université Paris-Sud 11, Neuroprotection et neurorégénération : molécules neuroactives de petite taille
 • R. Hussain et al. *Brain*, janvier 2013, 136(1) : 132-46

Grossesse

L'aspirine sauve des vies

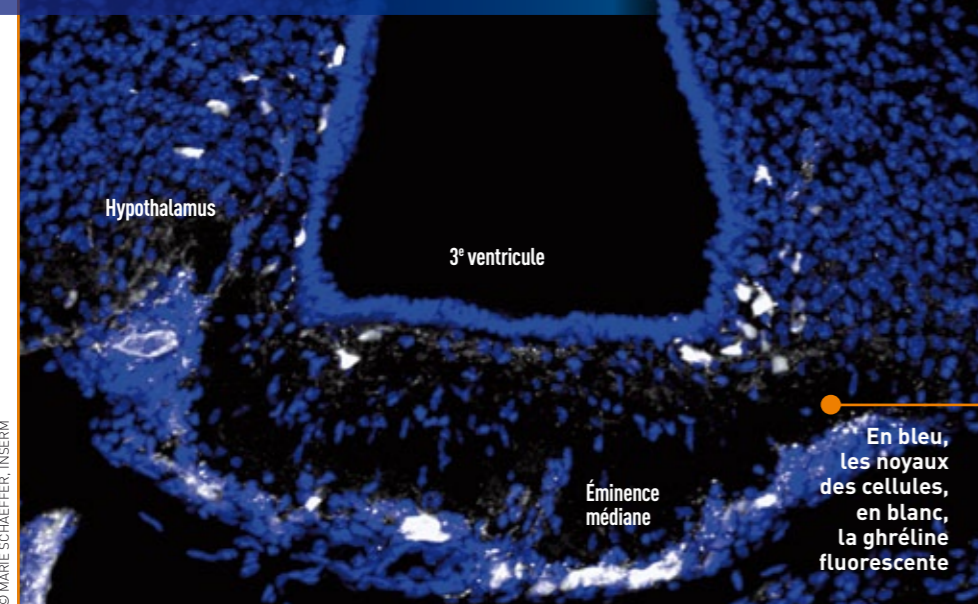
Principale cause de décès maternel pendant l'accouchement, la pré-éclampsie touche 5% des femmes enceintes, notamment dans les pays en développement. Elle se caractérise par une hypertension et un taux élevé de protéines dans les urines. Daniel Vaiman [10], à l'Institut Cochin, et ses collaborateurs ont mis au point un modèle murin reproduisant les symptômes de la maladie : des souris transgéniques surexprimant le gène humain *STOX 1* associé à la pré-éclampsie. Cependant, si ces souris sont

traitées par de faibles doses d'aspirine dès le début de leur gestation, les symptômes n'apparaissent pas. Les chercheurs supposent que la molécule agit en modifiant les propriétés du sang, évitant que des caillots se forment. Ce modèle murin unique, qui a permis de valider l'efficacité de l'aspirine, est également un outil puissant pour mieux cerner la physiopathologie de la pré-éclampsie. N. B.

• Daniel Vaiman : unité 1016 Inserm/CNRS - Université Paris Descartes, équipe Génétique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction
 • L. Doridot et al. *Hypertension*, mars 2013 ; 61(3) : 662-8

NUTRITION

Quand le cerveau a l'estomac dans les talons



Hypothalamus

3^e ventricule

Éminence médiane

En bleu, les noyaux des cellules, en blanc, la ghréline fluorescente

Rien qu'avec cette image de neurones, on sait que cette souris a faim. À quoi le voit-on ? À la présence de ghréline (les taches blanches), une hormone sécrétée par notre estomac qui stimule l'appétit et informe notre cerveau qu'il est temps de se restaurer.

Mais comment fait-elle pour arriver jusque-là ? C'est ce que vient de découvrir l'équipe de Patrice Mollard (☛) de l'Institut de génomique fonctionnelle à Montpellier, grâce à la microscopie biphotonique*, une technique d'imagerie qui permet de voir à l'intérieur des tissus vivants. Avec la collaboration du Centre de recherche Jean-Pierre-Aubert (☛) à Lille, de l'Institut des biomolécules Max-Mousseron (☛) de Montpellier et de la société CisBio Bioassays, les chercheurs montpelliérains ont montré chez la souris que la ghréline, une fois sécrétée et transportée par la circulation sanguine jusqu'au cerveau, passe par des capillaires (☞) fenêtrés, qui possèdent de nombreuses petites perforations dans leur paroi et atteint ainsi l'hypothalamus, où résident en particulier deux types neurones, NPY et POMC, qui contrôlent le comportement alimentaire. L'hormone de l'appétit se fixe alors sur les récepteurs de ces neurones et envoie l'influx nerveux qui déclenche la sensation de faim. Cette voie d'accès directe et rapide à l'hypothalamus pourrait aussi servir à d'autres hormones, telles que l'insuline ou la leptine, l'hormone de satiété, ou encore à des médicaments, ce qui ouvre un nouveau champ d'études des désordres métaboliques (obésité, diabète) et de leurs traitements. ■

Yann Cornillier

* S&S n° 4, p. 9, « Découvertes »

☛ Patrice Mollard : unité 661 Inserm/UMR 5203 CNRS/Universités Montpellier 1 et 2
☛ Centre de recherche Jean-Pierre-Aubert : unité 837 Inserm - Université Lille 2 Droit et santé
☛ Institut des biomolécules Max-Mousseron : CNRS UMR 5247/Universités Montpellier 1 et 2
☛ M. Schaeffer, et al. PNAS, en ligne le 7 janvier 2013, doi : 10.1073/pnas.1212137110

Capillaires

Vaisseaux sanguins les plus petits et les plus fins. Déployés en arborescence, ils relient les veinules et les artérioles, et ferment ainsi la boucle du réseau de la circulation sanguine. Les capillaires fournissent aux cellules les nutriments et le dioxygène.

IMAGERIE BIPHOTONIQUE

Au cœur du cerveau

Serge Charpak (☛) et ses collègues de l'unité Neurophysiologie, nouvelles microscopies, à Paris, avaient déjà mis en évidence que, dans les fins capillaires sanguins qui irriguent le cerveau, le sang n'était pas oxygéné de façon homogène*. Une démonstration d'une hypothèse théorique rendue possible grâce

à la microscopie biphotonique, une technique d'imagerie non invasive associée à une haute résolution spatiale. Cette fois, les chercheurs ont prouvé, chez des rongeurs, qu'il était possible de mesurer la pression partielle de l'oxygène du tissu cérébral - reflet de sa concentration -, à partir de celle des vaisseaux sanguins. De plus, ils ont démontré l'existence d'un phénomène

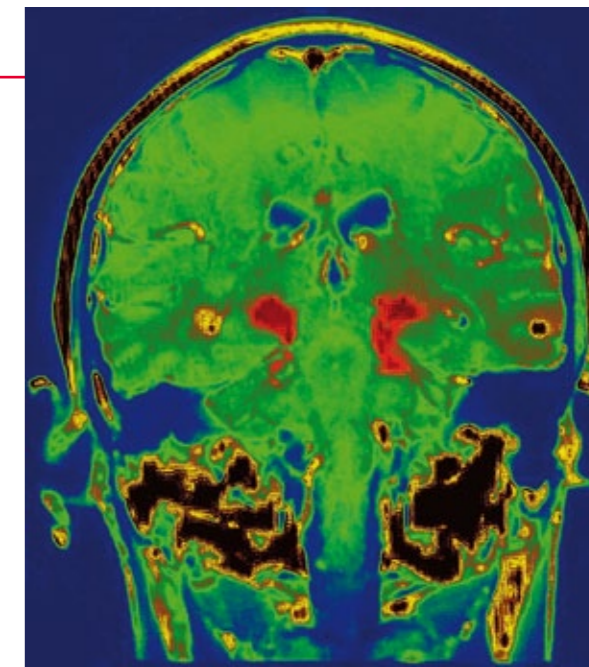
controversé jusqu'ici : la consommation immédiate d'oxygène dans les capillaires au cours d'une activation cérébrale. Une preuve de plus que la microscopie biphotonique constitue une technologie d'avenir pour observer l'activité cérébrale. J. C.

* S&S n° 4, p. 9, « Découvertes »

☛ Serge Charpak : unité 603 Inserm/CNRS - Université Paris Descartes

☛ A. Pargaleix et al. Nature Medicine, février 2013 ; 19 (2) : 241-6

Coupe frontale du cerveau d'un patient atteint de Parkinson : en rouge, les régions lésées

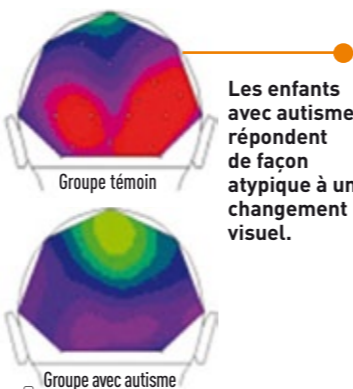


© JAMES CAVALLINI/BSIP

AUTISME

Plein la vue

Les enfants présentant des troubles du spectre autistique réagissent de manière inhabituelle aux événements inattendus, notamment sonores. Les travaux sur douze autistes menés par Helen Cléry (☛), dirigés par Marie Gomot, de l'unité Imagerie et cerveau, montrent que ces enfants, comparés à un groupe



Les enfants avec autisme répondent de façon atypique à un changement visuel.

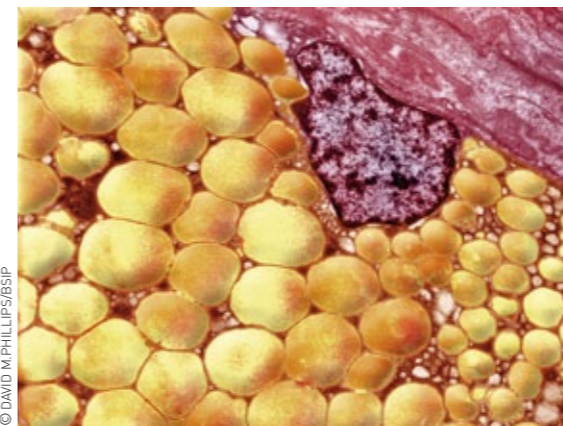
© MARIE GOMOT, HELEN CLÉRY/INSERM U930

contrôle, sont aussi hypersensibles aux stimuli visuels. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que les autistes détectent de façon atypique les changements dans leur environnement quelle que soit la modalité sensorielle. Ces hypersensibilités pourraient contribuer à l'intolérance de ces enfants face à la survenue de tels événements. S. P.

☛ Helen Cléry, Marie Gomot : unité 930 Inserm - Université François-Rabelais, équipe Autisme
☛ Helen Cléry et al. Psychophysiology, mars 2013, 50 (3) : 240-52

Obésité

Plus d'inflammation, moins de glucose stocké



© DAVID M. PHILLIPS/BSIP

Permettant le stockage des graisses, le tissu adipeux libère dans notre corps des substances aux fonctions multiples. Les récents travaux de Karine Tréguer (☛), à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires de Toulouse, montrent que certaines d'entre elles augmentent l'inflammation des cellules graisseuses, les adipocytes. Ce qui entraîne la détérioration de leur capacité à assimiler le glucose. Or, ce phénomène, appelé résistance à l'insuline, peut conduire à un diabète de type 2. Reste à identifier les protéines responsables de cette inflammation afin de mieux comprendre leurs rôles dans le développement de cette pathologie associée à l'obésité. S. P.

☛ Karine Tréguer : unité 1048 Inserm/ Université Toulouse III - Paul Sabatier, équipe Sécrétions adipocytaires, obésités et pathologies associées
☛ K. Tréguer et al. Journal of Physiology and Biochemistry, 27 janvier 2013 (en ligne)
doi : 10.1007/s13105-013-0238-7

Cellules graisseuses humaines observées en microscopie électronique à transmission

Neurones dopaminergiques

Neurones qui utilisent la dopamine comme neurotransmetteur.

Maladie de Parkinson

Troubles neuropsychiatriques, de vrais symptômes

La maladie de Parkinson atteint 1 à 2 % des sujets âgés de plus de 65 ans, soit environ 100 000 personnes en France. Elle est due à une dégénérescence des neurones dopaminergiques (☞), ce qui entraîne des troubles moteurs chez les patients, mais également un déficit motivationnel et affectif caractérisé par un état dépressif, anxieux ou encore apathique. Ces manifestations ont été longtemps considérées comme une réaction psychologique à la maladie. En réalisant des lésions cérébrales sélectives du système dopaminergique chez le rat, sans troubles moteurs consécutifs, l'équipe de Marc Savasta (☛) vient de montrer qu'un

déséquilibre psychique similaire à celui des patients parkinsoniens peut être retrouvé. Ainsi, les problèmes neuropsychiatriques associés à cette maladie seraient des symptômes liés à part entière à sa cause, à savoir la dégénérescence des neurones dopaminergiques, et apparaîtraient indépendamment des troubles moteurs. Cette découverte devrait faciliter la mise en place de nouveaux traitements qui prennent en compte la physiopathologie de la maladie dans sa totalité. N. B.

☛ Marc Savasta : unité 836 Inserm - Université Joseph-Fourier, Institut des neurosciences, équipe Dynamique et physiopathologie des ganglions de la base
☛ G. Druj, S. Carnicella et al. Molecular Psychiatry, 12 février 2013 (en ligne)
doi : 10.1038/mp.2013.3