



Revue Médicale Suisse

## La «Bone Morphogenic Protein 7» (BMP-7) : un espoir dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique

Auteur : L. Niksic P.-Y. Martin

Numéro : 3008  
Sujet: Néphrologie

**La fibrose rénale est un processus évolutif conduisant à l'insuffisance rénale terminale. La découverte de protéines appartenant à la superfamille des Transforming Growth factor b ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses. Une de ces protéines nommée Bone Morphogenic Protein 7 (BMP-7) est intéressante car elle a un effet protecteur sur le rein. En effet, elle diminue l'apoptose cellulaire, maintient et restaure un phénotype épithélial et, a un effet antifibrotique. Une deuxième protéine, la Transforming Growth factor b 1 (TGF-b 1) participe quant à elle à la progression de la néphropathie en exerçant des effets opposés. L'administration de BMP-7 exogène a permis pour la première fois l'arrêt voire la régression de la fibrose rénale chez l'animal avec une amélioration de la fonction rénale.**

### introduction

Malgré les progrès effectués dans la compréhension des mécanismes des maladies rénales, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale ne cesse de progresser. Les lésions rénales à l'origine d'une insuffisance rénale chronique touchent les glomérules et l'interstice avec une cinétique de récupération très variable d'une maladie à l'autre, mais se caractérisent dans la plupart des cas par un «point de non-retour». Ce point de non-retour signifie que même si le mécanisme responsable de la maladie rénale est totalement enravé (par exemple une glomérulonéphrite poststreptococcique ou une glomérulonéphrite lupique), l'altération du parenchyme rénal mène à une dégradation irréversible de la fonction rénale dans laquelle la fibrose interstitielle et la glomérulosclérose sont les éléments les plus déterminants.<sup>1-3</sup> Dans des néphropathies étudiées sur le plan expérimental, on assiste à une augmentation du volume interstitiel secondaire à un dépôt de protéines dans la matrice extracellulaire, à une différenciation/prolifération des fibroblastes et à une infiltration monocytaire.<sup>4</sup> Afin de maintenir l'intégrité des tubules, les cellules épithéliales prolifèrent mais ce processus «s'épuise» et l'apoptose cellulaire prédomine, conduisant à l'atrophie tubulaire. La fibrose rénale représente un processus évolutif de la maladie de base, conduisant vers l'insuffisance rénale terminale. Une meilleure compréhension du mécanisme moléculaire de la fibrose a permis d'identifier à la fois des facteurs induisant sa progression mais aussi des facteurs la ralentissant, et ayant même le potentiel de réparer et de restaurer la fonction rénale. Ainsi la découverte de la superfamille des Transforming Growth factor *b*, qui comprend un grand nombre de facteurs de croissance incluant les TGF-*b* et les bone morphogenic proteins (BPM), est essentielle pour une meilleure compréhension de ce phénomène. De nombreuses études ont récemment démontré le rôle de la TGF-*b* 1 et de la BMP-7 dans différentes maladies rénales ; la TGF-*b* 1 étant l'un des composants majeurs participant à la progression des néphropathies alors que la BMP-7 a un effet non seulement protecteur mais également «réparateur» sur le rein.<sup>5-9</sup> Ces travaux ont ouvert des perspectives thérapeutiques prometteuses. En effet, à ce jour, aucun médicament utilisé dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique n'a permis de guérir une insuffisance rénale chronique établie que ce soit sur le plan histologique ou clinique.

### le tgf-*b* 1 et la bmp-7 : leurs implications et mécanismes d'actions dans les néphropathies

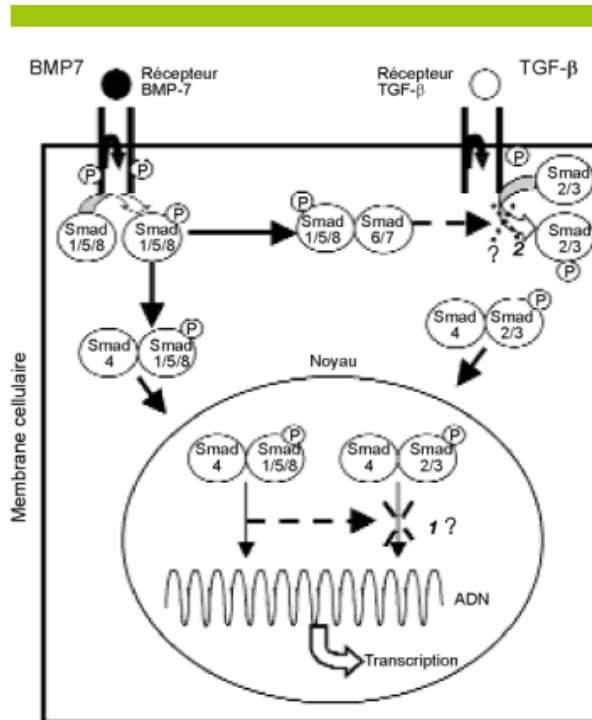
Le TGF-*b* 1 a été identifié comme le facteur essentiel dans l'initiation et la progression de l'insuffisance rénale chronique.<sup>10</sup> Son niveau d'expression dans le rein ainsi que son taux plasmatique circulant augmentent avec la progression de l'insuffisance rénale chronique.<sup>11,12</sup> Le TGF-*b* 1 induit les processus cellulaires responsables de la fibrose rénale.<sup>12</sup> Il agit notamment sur les podocytes, les cellules mésangiales et est un médiateur important de la glomérulosclérose.<sup>13-15</sup> C'est également un activateur des fibroblastes, induisant un dépôt de collagène dans la matrice interstitielle.<sup>16</sup> De plus, le TGF-*b* 1 est non seulement un inducteur de l'apoptose cellulaire mais également un facteur de différenciation qui induit

la transformation des cellules tubulaires épithéliales en cellules mésenchymateuses, contribuant ainsi à la pathogenèse de l'atrophie tubulaire.<sup>17,18</sup> Des études utilisant des inhibiteurs du TGF- $\beta$  1 ont été effectuées sur des modèles animaux présentant une insuffisance rénale chronique avec de bons résultats.<sup>13</sup> Cependant, l'un des facteurs limitant l'inhibition du TGF- $\beta$  1 en clinique est son rôle hétérogène dans l'organisme. Plusieurs études ont démontré l'effet probablement protecteur et stabilisateur du TGF- $\beta$  1 sur les plaques d'artériosclérose.<sup>19</sup> En effet, le TGF- $\beta$  1 a un rôle régulateur des processus inflammatoires qui est essentiel à la vie chez l'animal, puisque les souris ayant une invalidation du gène TGF- $\beta$  1 meurent dans la période périnatale avec des infiltrats inflammatoires et des nécroses vasculaires. L'administration d'inhibiteurs du TGF- $\beta$  1 chez des souris sujettes à l'athérosclérose entraîne une accélération significative de celle-ci.

Les Bone Morphogenic Protein (BMP), sont des protéines qui représentent environ 30% de la superfamille des TGF- $\beta$ . Elles ont été identifiées dans les années 80, par leurs propriétés d'induction de la formation ectopique d'os chez le rat.<sup>20</sup> Différentes BMP ont été répertoriées à ce jour, mais nous allons nous concentrer sur la BMP-7 (figure 1).

La Bone Morphogenic Protein 7 (BMP-7 ou Osteogenic protein-1) est exprimée de façon quasi ubiquitaire lors du développement embryonnaire, où elle joue un rôle essentiel notamment dans l'embryogenèse et la morphogenèse des yeux et des reins, en permettant la conversion mésenchyme-épithélium. Une inactivation du gène chez la souris a comme conséquence l'absence de formation de l'œil (25% des souris atteintes), des anomalies osseuses (82%) et la formation de reins dysplasiques et atrophiques.<sup>21-23</sup> A l'âge adulte, la BMP-7 est synthétisée par le rein,<sup>24,25</sup> par les cellules du tube collecteur, de l'anse grêle ascendante de Henle et du tube contourné distal, mais aussi par les cellules urothéliales du pelvis rénal ainsi que de l'uretère, et dans l'adventice des artères rénales.<sup>7,25</sup> De nombreuses études effectuées in vitro et in vivo chez l'animal, ont démontré que l'expression de la protéine BMP-7 était modifiée dans certaines néphropathies, où parallèlement à une diminution de son niveau d'expression,<sup>6,8,9,25</sup> on assiste à une dédifférenciation cellulaire et à une apoptose des cellules tubulaires épithéliales,<sup>25</sup> menant à une fibrose glomérulaire et tubulo-interstitielle.<sup>6,24</sup> Ces études démontrent que cette protéine joue un rôle prépondérant dans le rein en permettant le maintien du phénotype, la diminution de l'apoptose cellulaire et la préservation du parenchyme rénal par son effet antifibrotique. Les résultats de ces différentes études suggèrent que la fibrose rénale peut être la conséquence d'un processus moléculaire complexe, résultant d'un déséquilibre de deux molécules ayant des effets diamétralement opposés : le TGF- $\beta$  1 étant impliqué dans la progression des maladies rénales en induisant la transition de cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses et en activant les fibroblastes, alors que le BMP-7 aurait un effet protecteur et réparateur sur le rein, notamment en restaurant le phénotype épithélial et en limitant l'activité des fibroblastes.

Sur cette base, une protéine humaine recombinante la Human Bone Morphogenic Protein 7 (rh BMP-7), a été synthétisée dans le but de tester l'hypothèse que le remplacement de ce déficit acquis aurait un effet bénéfique sur la progression de l'insuffisance rénale chronique.<sup>5,8,9</sup> Nous allons revoir maintenant les premières études sur cette administration de BMP-7 recombinante.



**Figure 1.** Voie de signalisation du TGF- $\beta$  1 et de la BMP-7

La TGF- $\beta$  1 et la BMP-7 se distinguent par leurs récepteurs cellulaires qui appartiennent à la famille des sérine/thréonine kinases transmembranaires. L'identification de protéines de la famille Smad, protéines présentant des régions carboxy- et amino-terminales très similaires, a permis d'identifier des réponses cellulaires spécifiques de la liaison du TGF- $\beta$  1 et de la BMP-7 à leurs récepteurs respectifs. Les Smads agissent directement en aval des récepteurs et représentent les médiateurs de signaux depuis la membrane plasmatique jusqu'au noyau cellulaire. Leur activation fait suite à leur phosphorylation qui est induite par la liaison de la BMP-7 et/ou du TGF- $\beta$  1. La liaison de la BMP-7 à son récepteur membranaire entraîne la phosphorylation des Smads 1/5/8 (p-Smads 1/5/8), permettant leur translocation dans le noyau et la transcription cellulaire. Le TGF- $\beta$  1 active de la même façon les Smads 2/3 (p-Smads 2/3). Plusieurs hypothèses basées sur des études expérimentales permettent d'expliquer les effets opposés du BMP-7 et du TGF- $\beta$  1 : 1) Blocage de l'activité des p-Smads 2/3 par les p-Smads 1/5/8 dans le noyau de la cellule<sup>33</sup> ou 2) présence de Smads inhibiteurs activés par la liaison de la BMP-7 à son récepteur (Smad 6 et Smad 7) et empêchant la phosphorylation des Smads 2/3.<sup>34,35</sup>

### la «bmp-7» et la néphropathie diabétique

Bien que le mécanisme moléculaire responsable de la néphropathie diabétique reste en grande partie non élucidé, le TGF- $\beta$  a été identifié comme étant l'un des médiateurs des conséquences rénales de l'hyperglycémie.<sup>26,27</sup> La dédifférenciation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses en est l'élément clé, puisque cette dernière contribue à la progression vers la fibrose rénale. Il a été démontré dans le modèle animal, que lors de l'induction d'un diabète on assiste à une forte diminution de l'expression de la BMP-7.<sup>24</sup> On assiste à une hypertrophie glomérulaire et à une protéinurie évoluant vers une insuffisance rénale en quelques mois. L'administration de rh BMP-7 permet de maintenir un taux de filtration glomérulaire nettement meilleur dans le groupe traité. Encore plus impressionnant, on assiste à une diminution de la protéinurie avec un retour à des valeurs physiologiques chez les animaux traités. Cette amélioration fonctionnelle est confirmée histologiquement, puisqu'on constate une diminution de la glomérulosclérose, du volume glomérulaire et interstitiel dans le groupe traité par le rh BMP-7.<sup>8</sup> Alors que l'expression de la BMP-7 est quasi inexistante dans le groupe diabétique, son niveau est restauré dans le groupe traité.

### la «bmp-7» et la fibrose tubulo-interstitielle

La fibrose tubulo-interstitielle est la manifestation la plus spécifique de l'insuffisance chronique progressive indépendante de la maladie responsable de l'atteinte rénale. L'inflammation du compartiment tubulo-interstitiel stimule l'augmentation de l'expression du TGF- $\beta$  1. Cette augmentation est directement liée à l'importance de la fibrose rénale, démontrant le rôle important du TGF- $\beta$  1 dans la pathogenèse de la fibrose.<sup>28,29</sup> Elle a aussi été constatée chez des patients présentant une obstruction urétérale unilatérale.<sup>30</sup>

Un des modèles animaux reproduisant avec la plus grande spécificité les néphropathies qui induisent une fibrose rénale est l'obstruction urétérale unilatérale (par ligature sélective d'un uretère) chez le rat. Dans ce modèle, après une ligature urétérale d'une durée de trois jours, on assiste dix jours après l'intervention à une baisse de 50% du GFR associée à une baisse de 20% du débit sanguin rénal. L'administration de rh BMP-7 permet d'améliorer la fonction rénale de façon significative et de diminuer le volume interstitiel. Lors d'une durée d'obstruction plus marquée (ligature de l'uretère durant cinq jours) il n'y a pas de récupération de la fonction rénale cinq jours après la levée de l'obstruction et on relève une fibrose tubulo-interstitielle très marquée chez les animaux opérés sans traitement. Un groupe d'animaux traités par énalapril n'est pas protégé de manière significative alors que l'administration de BMP-7 permet de diminuer le degré de fibrose de façon significative et d'obtenir une récupération partielle de la fonction rénale.<sup>6</sup>

Deux autres modèles de souris transgéniques favorisant la fibrose interstitielle ont permis de confirmer le rôle anti-fibrotique de la rh BMP-7.<sup>9</sup> Dans les deux modèles, on met en évidence une diminution de l'expression tubulaire de la BMP-7 au fur et à mesure de la progression de l'atteinte rénale. Chez ces animaux, on observe une diminution du degré de fibrose, une régression de l'insuffisance rénale (baisse de l'urée, de la créatinine) et de la protéinurie, ainsi qu'une diminution de la mortalité dans le groupe traité par rh BMP-7 par rapport au groupe non traité. A noter qu'après quatre mois d'administration de rh BMP-7 à des souris non transgéniques, l'analyse de différents organes (cerveau, cœur, poumons, foie, rate, muscles et reins) ne révèle pas de lésion secondaire au traitement. De plus, on n'observe pas de croissance ectopique d'os au niveau du site d'injection.<sup>9</sup> Ces constatations parlent donc en faveur d'une grande spécificité du rh BMP-7 et de l'absence, à ce stade et dans ce modèle, d'effets secondaires systémiques notables.

Dans l'atteinte rénale chronique, la différenciation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses est l'un des processus entraînant l'accumulation de myofibroblastes dans l'interstice, la fibrose et l'atrophie tubulaire.<sup>31,32</sup> In vivo, chez la souris, après injection d'un sérum néphrotoxique entraînant dans un premier temps une glomérulonéphrite suivie d'une atteinte tubulo-interstitielle évoluant vers la fibrose en six semaines, un traitement par rh BMP-7 permet, lorsque le traitement est débuté dans la première semaine, de prévenir la fibrose interstitielle ainsi que l'atrophie tubulaire.<sup>7</sup> Dans ce modèle, l'analyse des cellules épithéliales tubulaires effectuée une semaine après l'administration du sérum néphrotoxique, a mis en évidence une diminution d'un marqueur spécifique de la cellule épithéliale (la E-cadherin) et une augmentation de l'expression d'une protéine spécifique aux fibroblastes (la protéine fibroblastique 1), suggérant une différenciation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses. Le traitement au BMP-7 induit quant à lui, l'effet inverse, à savoir le rétablissement d'une expression proche de la normale de la E-cadherin, témoignant d'une redifférenciation des cellules mésenchymateuses et cellules épithéliales.

## conclusions

Plusieurs études démontrent le rôle du TGF- $\beta$  1 dans la progression de l'insuffisance rénale chronique et l'effet opposé du BMP-7 ([tableau 1](#)). Les mécanismes d'action du BMP-7 restent encore peu connus, mais une partie de ses effets semblent être liés à l'inhibition des effets du TGF- $\beta$  1. Les résultats expérimentaux sont très prometteurs puisqu'ils ont permis pour la première fois l'arrêt puis la régression de la fibrose rénale avec une amélioration de la fonction rénale. Si ces résultats se confirment chez l'homme, nous aurions à disposition le premier traitement de l'insuffisance rénale chronique et l'espoir de guérir des patients jusqu'à maintenant condamnés à un traitement substitutif rénal à plus ou moins long terme. Produite de façon endogène par l'organisme, il est rassurant de constater que l'administration de BMP-7 exogène (rh BMP-7) n'a pas entraîné d'effets toxiques à ce stade d'expérimentation. Une forme non peptidique est en développement pour une administration orale. Il est probable que les premières études chez l'homme débiteront prochainement et il faut espérer que les résultats observés chez l'animal seront confirmés. Si c'était le cas, ce serait un grand pas en avant pour la recherche néphrologique.

**Tableau 1. Effets du BMP-7 et du TGF- $\beta$  1**

Les effets du BMP-7 et du TGF- $\beta$  1 s'opposent réciproquement. Le BMP-7 a un effet protecteur et réparateur sur le rein : il diminue l'apoptose cellulaire, maintient et restaure un phénotype épithélial et en limitant l'activation des fibroblastes, a un effet antifibrotique. Le TGF- $\beta$  1 participe quant à lui à la progression de la néphropathie en exerçant des effets opposés.<sup>30</sup>

EMT : différenciation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses ; MET : différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules épithéliales.

	Effets du BMP-7	Effets du TGF- $\beta$ 1
Morphogenèse	↑ morphogenèse	↓ morphogenèse
Néphropathie	↓ la progression de la néphropathie ↓ apoptose cellulaire	↑ la progression de la néphropathie ↑ apoptose cellulaire
Phénotype cellulaire	MET	EMT
Fibroblastes	↓ activation → ↓ fibrose	↑ activation → ↑ fibrose

**Bibliographie :** 1 Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448-56. 2 Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-9. 3 Border WA, Okuda S, Languino LR, et al. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor beta 1. *Nature* 1990; 346:371-4. 4 Klahr S, Morrissey JJ. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283: F861-75. 5 Vukicevic S, Basic V, Rogic D, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) reduces severity of injury after ischemic acute renal failure in rat. *J Clin Invest* 1998;102:202-14. 6 Hruska K, Guo G, Wozniak M, et al. Osteogenic protein-1 prevents renal fibrogenesis associated with ureteral obstruction. *Am J Physiol (Renal)* 2000;279: F130-F43. 7 \* Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H, et al. BMP-7 counteracts TGF  $\beta$ -1 induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med* 2003;9:964-8. 8 \* Wang S, Chen Q, Simon TC, et al. Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:2037-49. 9 \* Zeisberg M, Bottiglio C, Kumar N, et al. Bone morphogenetic protein-7 inhibits progression of chronic renal fibrosis associated with two genetic mouse models. *Am J Physiol (Renal)* 2003;285:F1060-7. 10 Sharma K, Eltayeb BO, McGowan TA, et al. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta 1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:818-23. 11 Border WA, Noble NA. Targeting TGF- $\beta$  for treatment of disease. *Nat Med* 1996;1:1000-1. 12 Kopp JB, Factor VM, Mozes M et al. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF- $\beta$  1 develop progressive renal disease. *Lab Invest* 1996;74:991-1003. 13 Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8015-20. 14 Zeisberg M, Ericksen MB, Hamano Y, et al. Differential expression of type IV collagen isoforms in rat glomerular endothelial and mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:401-7. 15 Muller GA, Zeisberg M, Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:76-7. 16 Zeisberg M, Strutz F, Muller GA. Renal fibrosis : An update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:315-20. 17 Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Ectopic fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:341-50. 18 Almanzar MM, Frazier KS, Dube PH, et al. Osteogenic protein-1 mRNA expression is selectively modulated after acute ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1456-63. 19 Feinberg MW, Shimizu K, Lebedeva M, et al. Essential role for Smad3 in regulating MPC-1 expression and vascular inflammation. *Circ Res* 2004;94:601-8. 20 Wang AE, Rosen V, Cordes P. Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9484-8. 21 Dudley A, Lyons M, Robertson E. A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. *Genes Dev* 1995;9:2795-807. 22 Vukicevic S, Kopp JB, Luyten F, et al. Induction of nephrogenic mesenchyme by osteogenic protein 1a 7 (bone morphogenetic protein 7). *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:9021-6. 23 Luo G, Hofmann C, Bronckers AL, et al. BMP-7 is inducers of nephrogenesis, and is also required for eye development and skeletal patterning. *Genes Dev* 1995;9:2808-20. 24 Wang S, La Page J, Hirschberg R. Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2392-9. 25 Simon M, Maresh JG, Harris SE, et al. Expression of bone morphogenetic protein-7 mRNA in normal and ischemic adult rat kidney. *Am J Physiol* 1999;276:F382-9. 26 Reeves WB, Andreoli TE. Transforming growth factor beta contributes to progressive diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7667-9. 27 Ziyadeh F N. Mediators of diabetic renal disease : The case of TGF- $\beta$  as the major mediator. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl.):S55-S7. 28 Isaka Y, Tsujie M, Ando Y, et al. Transforming growth factor-beta-1 antisense oligodeoxynucleotides block interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2000;58:1885-92. 29 Miyajima A, Chen J, Lawrence C, et al. Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2000;58:2301-13. 30 Kaneto H, Ohtani H, Fukuzaki A, et al. Increased expression of TGF- $\beta$  1 but not of its receptors contributes to human obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1999;56:2137-46. 31 Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis : pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1-12. 32 Wang S, Hirschberg R. BMP7 antagonizes TGF- $\beta$ -dependent fibrogenesis in mesangial cells. *Am J Physiol (Renal)* 2003;284:F1006-13. 33 Postigo AA. Opposing functions of ZEB proteins in the regulation of the TGFB/BMP signaling pathway. *EMBO J* 2003;22:2443-52. 34 Imamura T, Takase M, Nishihara A, et al. Smad6 inhibits signalling by the TGF- $\beta$  superfamily. *Nature* 1997; 389:622-6. 35 Nakao A, Morn A, et al. Identification of Smad7, a TGF- $\beta$  inducible antagonist of TGF- $\beta$  signalling. *Nature* 1997;389:631-5. 36 \*\* Li T, Surendran K, Zawaideh MA, et al. Bone morphogenetic protein 7 : A novel treatment for chronic renal and bone disease. *Current Opin Nephrol Hypertension* 2004;13:417-22.

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse

[revue.medhyg.ch](http://revue.medhyg.ch)

L'adresse de cet article est :

[revue.medhyg.ch/article.php3?sid=30215](http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=30215)