

Syndrome d'Alagille

Drs JEANINE WAKIM EL-KHOURY^a, JEAN-PIERRE VENETZ^b, TOBIAS RUTZ^c, AMEDEO SCIARRA^d, SHEILA UNGER^e, Prs CHRISTINE SEMPOUX^d, DARIUS MORADPOUR^a et Dr MONTSERRAT FRAGA^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 1506-10

Le syndrome d'Alagille est une pathologie rare et peu connue dans la pratique médicale. Il s'agit d'une affection multisystémique dont la prise en charge implique plusieurs spécialités médicales. Sa transmission se fait sur un mode autosomique dominant avec néanmoins une expression clinique très variable, au sein d'une même famille chez des sujets présentant une même mutation. Ses manifestations cliniques principales sont un ictère néonatal, une cholestase chronique, une atteinte cardiaque, oculaire, squelettique ainsi qu'un faciès caractéristique. Les diverses mutations identifiées et héritées affectent la voie de signalisation Notch. Bien que la physiopathologie soit actuellement relativement bien définie, aucune thérapie ciblée n'est à l'heure actuelle disponible.

Alagille Syndrome

Alagille syndrome is a rare disorder with low physician awareness. It affects multiple organs and thus patient management involves several medical specialties. It is an autosomal dominant disorder with significant intrafamilial variability. The most frequent clinical manifestations are neonatal jaundice, chronic cholestasis as well as cardiac, ocular and skeletal malformations associated with characteristic facial features. Inherited mutations affect the Notch pathway. Although the molecular basis of Alagille syndrome is well defined, no specific targeted therapy exists.

INTRODUCTION

Le syndrome d'Alagille (SALG) est également dénommé paucité ductulaire syndromique ou dysplasie artério-hépatique. Il a été décrit pour la première fois en 1969 par Daniel Alagille. La forme syndromique complète associe un ictère néonatal, une cholestase chronique, une atteinte cardiaque, oculaire, squelettique et un faciès caractéristique.^{1,2} Il s'agit d'une affection héréditaire rare à transmission autosomique dominante. Les diverses mutations génétiques identifiées et héritées affectent la voie de signalisation Notch. Sa prévalence est estimée à 1/100 000 naissances sans prédominance de sexe.¹ Le pronostic dépend principalement de la gravité de l'atteinte hépatique et de l'importance des malformations cardiaques.

^a Service de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^b Centre de transplantation d'organes, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^c Service de cardiologie, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^d Institut universitaire de pathologie, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^e Service de génétique médicale, CHUV, Université de Lausanne, 1011 Lausanne
jeanine.wakim-el-khoury@chuv.ch | jean-pierre.venetz@chuv.ch
tobias.rutz@chuv.ch | amedeo.sciarra@chuv.ch | sheila.unger@chuv.ch
christine.sempoux@chuv.ch | darius.moradpour@chuv.ch
montserrat.fraga@chuv.ch

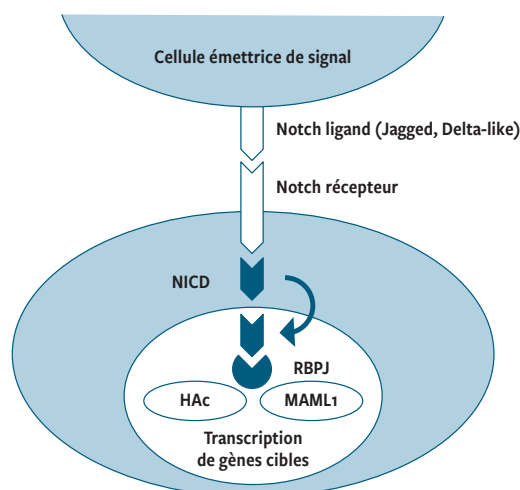
PHYSIOPATHOLOGIE MOLÉCULAIRE

Les gènes impliqués dans le SALG touchent l'importante voie de signalisation Notch, essentielle au développement de multiples organes lors de l'embryogenèse (figure 1).³ Il s'agit d'une voie de signalisation regroupant un ensemble de ligands et de récepteurs spécifiques dont la liaison induit l'activation d'une cascade moléculaire intracellulaire avec transcription de gènes cibles.⁴

Des anomalies hétérozygotes (mutations ponctuelles ou délétions) dans le gène *JAG1* sont responsables d'environ 95% des cas.⁵ 1 à 2% des cas sont expliqués par des mutations dans *Notch2*.⁶ Le mode de transmission est autosomique dominant. Néanmoins, dans 50 à 70% des cas, il s'agit de mutations de novo. La plupart des mutations sont tronquantes ou délétionnelles et mènent à des protéines Jagged ou Notch non fonctionnelles. Le phénotype est donc probablement lié à une insuffisance haploïde, c'est-à-dire à un produit protéique insuffisant pour assurer la fonction de régulation de transcription des gènes cibles.⁷ La variabilité phénotypique importante au sein d'une même famille est une caractéristique du SALG.⁸

FIG 1 Schéma simplifié de la voie de signalisation Notch

Les Notch ligands (Jagged 1 et 2, Delta-like ligand 1, 3, 4) exprimés sur la cellule émettrice de signal interagissent avec les récepteurs Notch 1 à 4 présents sur la cellule adjacente. Ces derniers sont des hétérodimères constitués d'un large domaine extracellulaire et d'un petit domaine intracellulaire attaché à la membrane cellulaire. L'interaction ligand-récepteur induit un clivage protéolytique par la gamma-sécrétase qui libère le NICD (Notch intracellulaire domain). Il est alors transféré dans le noyau cellulaire où il se lie à la protéine RBPJ (recombination signal binding protein). Ce complexe NICD-RBPJ se lie aux facteurs de transcription cellulaire (HAc: histone acétyl-transférase et MAML1: Mastermind-like 1) et active les gènes cibles.



MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques du SALG sont résumées dans le **tableau 1**, dont la première partie concerne les atteintes principales du SALG. La deuxième résume les atteintes secondaires, plus rares, en cas de SALG.

Atteinte hépatique

Il s'agit de l'une des manifestations principales du SALG.⁸⁻¹⁰ Elle se présente sous la forme d'un ictère néonatal avec installation progressive d'une cholestase ictérique durant les 3 premiers mois de vie chez 45 à 75% des patients, associée à des épisodes de rémissions anictériques. Il existe une grande variabilité phénotypique expliquant une sévérité variable de cette cholestase. Dans 30% des cas, on assistera au développement d'une cirrhose biliaire secondaire. Ce risque augmente avec l'âge et la sévérité de la cholestase.

Au niveau histologique (**figure 2**), l'atteinte caractéristique est l'absence des canaux biliaires interlobulaires. Celle-ci s'associe à des signes indirects de cholestase (nombreux hépatocytes périportaux réexprimant la cytokératine 7, certains comportant aussi des dépôts de protéine liée au cuivre),

en l'absence de toute réaction ductulaire (**figures 2A et 2B**). La fibrose est présente à des degrés variables pouvant aller jusqu'à la formation de ponts étendus (**figure 2C**), avec développement, plus rare, d'une cirrhose biliaire secondaire.

Sur le plan clinique, cette atteinte biliaire est responsable d'une rétention d'acides biliaires et de cholestérol^{9,10} associée à un prurit, une malabsorption des lipides ainsi que des vitamines liposolubles avec développement secondaire d'une dénutrition ainsi qu'à un retard de croissance. On décrit également des xanthomes cutanés qui ont tendance à disparaître vers l'âge de 10 ans. Le prurit est rarement présent avant les 5 premiers mois de la vie. Il est parfois difficilement contrôlable et est alors responsable d'une baisse importante de la qualité de vie, du sommeil et des capacités scolaires. Il est souvent persistant même en l'absence d'ictère. Il peut, à lui seul, justifier une transplantation hépatique.

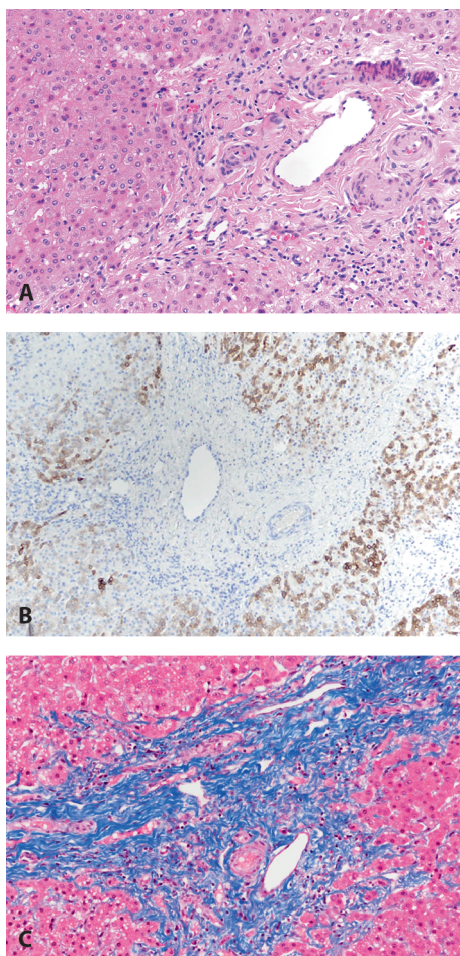
Atteinte cardiaque

Les anomalies cardiaques sont présentes dans 85 à 95% des cas.^{8,11} Elles conditionnent le pronostic au long cours, surtout en bas âge. L'atteinte principale est une sténose de l'arbre pulmonaire, touchant surtout les artères pulmonaires proximales

TABLEAU 1		
Manifestations cliniques et bilan paraclinique du syndrome d'Alagille		
Système/organe	Manifestations cliniques	Bilan par système
Foie	<ul style="list-style-type: none"> • Ictère néonatal • Cholestase chronique • Cirrhose biliaire secondaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Tests hépatiques et fonction hépatique • Ultrason abdominal • Cholangio-IRM • Biopsie hépatique
Cœur	<ul style="list-style-type: none"> • Sténoses ou hypoplasie des artères pulmonaires • Tétralogie de Fallot • Communication interventriculaire ou interauriculaire • Coarctation de l'aorte • Sténose aortique • Anomalie coronarienne 	Echocardiographie transthoracique, IRM ou CT-scan cardiaque
Yeux	Embryotoxon postérieur	Examen à la lampe à fente
Os/vertèbres	<ul style="list-style-type: none"> • Vertèbre en ailes de papillon • Macrocéphalie • Petites phalanges 	Radiographie standard de la colonne vertébrale
Faciès	<ul style="list-style-type: none"> • Visage triangulaire • Front bombant • Yeux enfoncés avec hypertélorisme • Racine du nez aplatie, nez droit • Petit menton pointu et projeté en avant 	Examen clinique
Rein	<ul style="list-style-type: none"> • Dysplasie • Reflux vésico-urétéral • Obstruction (par ex. sténose de la jonction pyélo-urétérale) • Sténose des artères rénales • Acidose tubulaire rénale • Mésangioliopidose • Glomérulosclérose focale et segmentaire 	<ul style="list-style-type: none"> • US-Doppler rénal • Biopsie rénale en cas d'atteinte glomérulaire
Poumons	Sténoses trachéo-bronchiques	CT-scan thoracique
Système digestif /nutrition	<ul style="list-style-type: none"> • Atrésie jéuno-iléale • Insuffisance pancréatique exocrine • Dénutrition protéino-calorique • Carence en vitamines liposolubles • Retard de croissance staturo-pondéral • Ostéoporose 	<ul style="list-style-type: none"> • Entéro-IRM si suspicion • Elastase fécale • Evaluation nutritionnelle spécialisée • Dosage des vitamines A, D, E • TP (reflet de la vitamine K) • Ostéodensitométrie
Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Otite moyenne • Diabète, hypothyroïdie • Anévrismes artériels • Vasculopathie de type moyamoya • Voix aiguë caractéristique 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation ORL et endocrinologie • IRM cérébrale

FIG 2	Atteinte hépatique dans le syndrome d'Alagille
--------------	---

A. Absence des canaux biliaires interlobulaires. B. Hépatocytes périportaux réexprimant la cytokératine 7 et C. Fibrose portale étendue avec formation de ponts.



et périphériques^{8,11} avec, dans 12,5% des cas, une hypoplasie de tout l'arbre vasculaire pulmonaire. La cardiopathie congénitale complexe la plus fréquemment associée au SALG est la tétralogie de Fallot, présente dans 8 à 12% des cas¹¹ et associée à une mortalité accrue. D'autres anomalies sont souvent associées dont la communication interventriculaire et interauriculaire, la coarctation de l'aorte, les anomalies des artères coronaires et la sténose aortique. La coexistence de cardiopathies touchant le cœur gauche et droit est une caractéristique typique du SALG.¹¹ Par exemple, l'association d'une tétralogie de Fallot et d'une sténose aortique devrait motiver la recherche d'un SALG.¹² La haute prévalence de l'atteinte cardiaque dans le SALG est expliquée par l'implication de la voie de signalisation Notch et particulièrement de la protéine Jagged dans le développement des artères pulmonaires, des septums atrial et ventriculaire et des chambres de chasse ventriculaire.¹³

Atteinte oculaire

L'embryotoxon postérieur est la manifestation oculaire la plus caractéristique. Il s'agit d'une proéminence anormale de la ligne de Schwalbe visible sous forme d'une ligne blanche à

l'intérieur du limbe, présente dans 56 à 95% des cas. Elle n'interfère pas avec la vision.⁸ Des anomalies de l'iris et du disque optique (drusen de la papille) ainsi qu'une rétinopathie pigmentaire peuvent également être observées, nécessitant un suivi ophtalmologique.¹⁴

Atteinte vertébrale et osseuse

L'anomalie vertébrale la plus caractéristique est la vertèbre dite en ailes de papillon.^{1,8} Elle est due à l'absence de fusion des arcs vertébraux antérieurs résultant en une division sagittale du corps vertébral en 2 hémivertèbres triangulaires, disposées face à face comme les ailes d'un papillon. D'autres anomalies squelettiques sont également décrites mais plus rares (macrocéphalie, petites phalanges).

L'ostéoporose est l'une des complications de la cholestase chronique ainsi que de la dénutrition. Elle s'associe souvent à des fractures pathologiques.

Faciès caractéristique

Généralement, le faciès est caractéristique. Il s'avère aisément reconnaissable dès l'âge de 5 ans.⁸ On retrouve un visage triangulaire, un front bombant, des yeux enfoncés avec hypertélorisme, une racine de nez aplatie, un nez droit, un petit menton pointu et projeté en avant.

Atteinte rénale

Bien que l'atteinte rénale ne fasse pas partie des critères définissant le SALG, elle est courante et peut mener à une insuffisance rénale terminale. Sa prévalence varie de 19 à 74%. Dans la série la plus récente,¹⁵ elle est de 39% avec, dans 50% de ces cas, une insuffisance rénale chronique (IRC). L'origine la plus fréquente de l'atteinte rénale est une dysplasie. Cette observation peut s'expliquer par l'implication de Jagged et Notch dans la formation de la partie proximale des néphrons et des podocytes.¹⁶ La dysplasie peut être généralisée, focale, associée ou non à des kystes rénaux ou à des malformations des voies urinaires (reflux vésico-urétéral, sténose). Des atteintes rénovasculaires sont aussi décrites en rapport avec des sténoses des artères rénales.^{1,12} Enfin les glomérules peuvent être touchés sous forme d'une mésangiolipidose.¹⁷ Sur le plan fonctionnel, une acidose rénale tubulaire est relativement fréquente, de l'ordre de 9,5% dans certaines séries. Il est important de la rechercher car elle peut participer au retard de croissance staturo-pondéral des enfants atteints de SALG. Elle est, de plus, facile à traiter. Rarement, le phénotype du SALG peut être dominé par l'atteinte rénale et être découvert à l'âge adulte dans le cadre d'un bilan d'une IRC.¹⁸

Autres atteintes

La dénutrition est responsable d'une morbidité élevée. Elle s'associe à des complications métaboliques, infectieuses et intellectuelles.^{1,8} Le retard mental, décrit dans les premières publications sur le SALG,¹ est de nos jours très rare grâce à une prise en charge nutritionnelle précoce et adaptée.

L'hémorragie intracrânienne est une complication fatale dans 30 à 50% des cas⁹ et survient chez 10 à 25% des patients sans

facteur déclenchant. Elle peut être épidurale, sous-durale, sous-arachnoïdienne ou intraparenchymateuse.² Elle est liée d'une part à des anévrismes artériels et d'autre part à une vasculopathie de type moyamoya.¹⁹ La plupart des équipes pédiatriques recommandent donc une IRM cérébrale dans le cadre du suivi des patients atteints du SALG.

Le SALG comprend également d'autres atteintes possibles mais plus rares, touchant les systèmes respiratoire, digestif, ORL ou encore endocrinien qui sont résumées dans le **tableau 1**. Ces patients présentent notamment une voie aiguë caractéristique du SALG.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Un diagnostic précoce est essentiel pour améliorer la prise en charge et le pronostic du SALG. Celui-ci est parfois difficile en raison de la grande variabilité phénotypique ainsi que de la faible reconnaissance du SALG. Le diagnostic est établi si l'atteinte hépatique est associée à 3 des 4 atteintes suivantes: cardiaque, vertébrale, ophtalmique et faciale.^{1,20} Les personnes ne remplissant pas l'ensemble des 3 critères diagnostiques mais ayant un proche atteint d'un SALG, sont également reconnues comme atteintes.

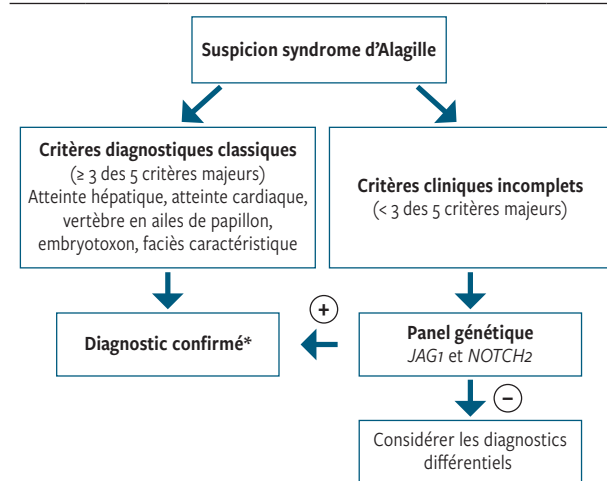
La démarche diagnostique pour le SALG est résumée dans l'algorithme de la **figure 3**. La suite du bilan initial est résumée dans le **tableau 1**.

La biopsie hépatique, bien que rarement effectuée dans un but diagnostique, peut confirmer le diagnostic de SALG. La cholango-IRM constitue une aide au diagnostic du fait que 74% des patients n'ont pas de canaux biliaires intrahépatiques visibles; en revanche, elle n'est également pas un examen de premier choix en cas de présentation typique de SALG.

L'analyse génétique permettra de confirmer le diagnostic par l'analyse moléculaire des gènes *JAG1* ou *NOTCH2*. Elle per-

FIG 3 Algorithme de démarche diagnostique

* Même en cas de présentation clinique typique de syndrome d'Alagille, une confirmation moléculaire est recommandée afin d'orienter le conseil génétique.



met également de confirmer définitivement le diagnostic et d'orienter le conseil génétique de tout patient affecté par le SALG.

PRISE EN CHARGE

Bien que les voies moléculaires causales soient bien établies, il n'existe malheureusement pas encore de traitement spécifique. Les thérapies actuelles sont exclusivement symptomatiques. La prise en charge nutritionnelle est primordiale. Elle comprend un régime hypercalorique avec supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes et en vitamines liposolubles.

Sur le plan hépatique, les objectifs sont la diminution de la cholestase et le contrôle du prurit. L'acide ursodésoxycholique est le traitement de première intention.²⁰ Concernant le prurit, les recommandations sont similaires à celles d'autres pathologies cholestatiques. Les résines échangeuses d'ions non absorbables (cholestyramine) sont notamment utilisées.²¹

La transplantation hépatique est l'option thérapeutique la plus efficace et le premier choix pour le prurit réfractaire, également en l'absence de cirrhose. Elle est nécessaire chez 21 à 50% des patients. Le taux de survie est excellent. Ses principales indications sont l'insuffisance hépatocellulaire, l'hypertension portale, l'encéphalopathie, le prurit réfractaire, l'ostéodystrophie, le retard de croissance staturo-pondéral sévère et les cholangites récurrentes.^{9,22,23} Le carcinome hépatocellulaire est rare, notamment dans l'enfance.

Une fonction rénale altérée peut également poser l'indication à une transplantation rénale concomitante ou après la greffe hépatique. Les atteintes rénale et vasculaire sont traitées symptomatiquement.

En raison de la prévalence élevée des cardiopathies congénitales, chaque patient nécessite une évaluation cardiaque au moment du diagnostic. Le suivi cardiologique dépendra de la sévérité de l'atteinte cardiaque. Il va de la simple surveillance échocardiographique à une prise en charge interventionnelle ou chirurgicale qui seront discutées dans un centre d'expertise. Un suivi cardiologique régulier est primordial.

La dilatation percutanée par ballon avec ou sans implantation d'un stent est généralement la méthode de choix pour le traitement des sténoses focales des artères pulmonaires.²⁴ Les patients atteints d'une cardiopathie congénitale complexe comme la tétralogie de Fallot vont subir une correction chirurgicale usuelle rapidement après la naissance et feront l'objet d'un suivi cardiologique à vie en raison des complications à long terme.²⁵

CONCLUSION

Le SALG est une pathologie à transmission génétique autosomique dominante. L'identification de la mutation causale du gène *JAG1* a révolutionné la compréhension de ce syndrome. L'expression phénotypique variable est responsable d'un large spectre de présentations cliniques avec des atteintes multi-

systemiques. Le diagnostic doit absolument être évoqué précocement afin d'améliorer le pronostic de ces patients. Il repose, ainsi que sa prise en charge, sur une collaboration pluridisciplinaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs remercient vivement la Dre Nathalie Rock pour sa lecture attentive et ses commentaires avisés.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome d'Alagille associe une atteinte multiorganique touchant le foie, le cœur, les reins, les systèmes vasculaires, oculaires et osseux
- Il est caractérisé par une paucité ductulaire hépatique engendrant une cholestase chronique, se compliquant d'un prurit, d'une dénutrition, de xanthomes cutanés étendus ainsi que d'une fibrose hépatique allant jusqu'à la cirrhose
- Le traitement médical est symptomatique. La prise en charge est centrée sur le prurit, la dénutrition et l'atteinte cardiorénale
- La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire, de carcinome hépatocellulaire ou encore de prurit réfractaire au traitement médical

- 1 Alagille D, Odièvre M, Gautier M, et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975;86:63-71.
- 2 * Mašek J, Andersson ER. The developmental biology of genetic Notch disorders. *Development* 2017;144:1743-63.
- 3 Andersson ER, Lendahl U. Therapeutic modulation of Notch signalling – are we there yet? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13:358-78.
- 4 Bray SJ. Notch signaling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17:722-35.
- 5 ** Gilbert MA, Spinner NB. Alagille syndrome: genetics and functional models. *Curr Pathobiol Rep* 2017;5:233-41.
- 6 Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet* 2012;49:138-44.
- 7 Tada M, Itoh S, Ishii-Watabe A, et al. Functional analysis of the Notch ligand Jagged1 missense mutant proteins underlying Alagille syndrome. *FEBS J* 2012;279:2096-107.
- 8 Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29:822-9.
- 9 Ben Ameur S, Chabchoub I, Telmoudi J, et al. Management of cholestatic pruritus in children with Alagille syndrome: case report and literature review. *Arch Pediatr* 2016;23:1247-50.
- 10 ** Kamath BN, Baker A, Houwen R, et al. Systematic review: The epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:148-56.
- 11 McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation* 2002;106:2567-74.
- 12 Tretter JT, McElhinney DB. Cardiac, aortic, and pulmonary vascular involvement in Alagille syndrome. In: Kamath BM, Loomes KM (eds.). *Alagille Syndrome*. Basingstoke: Springer Nature 2018.
- 13 Nissen K, Karsan A. Notch signaling in cardiac development. *Circ Res* 2008;102:1169-81.
- 14 El-Koofy NM, El-Mahdy R, Fahmy ME, et al. Alagille syndrome: clinical and ocular pathognomonic features. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:199-206.
- 15 Kamath BN, Podkameni G, Hutchinson AL, et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:85-9.
- 16 Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:409-18.
- 17 Habib R, Dommergues JP, Gubler MC, et al. Glomerular mesangiolipidosis in Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Pediatr Nephrol* 1987;1:455-64.
- 18 Jacquet A, Guiochon-Mantel A, Noël LH, et al. Alagille syndrome in adult patients: it is never too late. *Am J Kidney Dis* 2007;49:705-9.
- 19 Baird LC, Smith ER, Ichord R, et al. Moyamoya syndrome associated with Alagille syndrome: outcome after surgical revascularization. *J Pediatr* 2015;166:470-3.
- 20 Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2012;20:251-7.
- 21 European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
- 22 Ganschow R, Grabhorn E, Helmke K, et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome. *Transplant Proc* 2001;33:3608-9.
- 23 Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation* 2003;75:2147-50.
- 24 Zussman M, Hirsch R, Beekman RH, et al. Impact of percutaneous interventions for pulmonary artery stenosis in Alagille syndrome. *Congenit Heart Dis* 2015;10:310-6.
- 25 Blanche C, Rutz T, Vogt P, et al. Cardiopathies congénitales de l'âge adulte: nouvelle population de patients, prise en charge multidisciplinaire. *Rev Med Suisse* 2013;9:1142-7.

* à lire
** à lire absolument