



Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est une maladie systémique, difficile à reconnaître en raison de sa présentation clinique variable et de ses caractéristiques histologiques qui ne sont pas strictement spécifiques. Plusieurs nouveaux auto-anticorps ainsi que des critères diagnostiques récemment simplifiés peuvent permettre au médecin de premier recours de progresser dans la démarche diagnostique. Ceci est d'autant plus important que l'hépatite auto-immune non diagnostiquée et donc non traitée a un mauvais pronostic et qu'un traitement immunosuppresseur mène à une rémission dans une grande majorité des cas.

INTRODUCTION

Décrite par Waldenström et Kunkel dans les années 50, cette entité a initialement hérité d'une nomenclature variée, dont l'hépatite chronique active, la cirrhose des jeunes femmes et l'hépatite à plasmocytes.¹ En 1959, Mc Kay utilisa encore le terme d'hépatite lupoïde pour caractériser cette maladie qui partage des similarités cliniques et biologiques avec le lupus érythémateux systémique, mais avec une atteinte hépatique initiale et prédominante.² Si l'atteinte hépatique spécifique au lupus érythémateux systémique est rare et peut être retrouvée dans 3 à 5% des cas,³ la dénomination des autres entités est unifiée en 1992 sous le terme d'hépatite auto-immune (HAI).⁴ Elle correspond à une maladie inflammatoire chronique qui peut apparaître à tout âge, chez les deux sexes de toutes origines ethniques, mais qui touche plus volontiers les femmes (ratio F: H de 3,6: 1). Sa prévalence est estimée à 10-17/100 000 en Europe.⁵ Au même titre que la cirrhose biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primaire (CSP), l'HAI fait partie des hépatopathies auto-immunes. Il est essentiel de savoir différencier l'HAI des autres hépatites chroniques, car un traitement immunosuppresseur est souvent efficace. En l'absence de traitement, elle a un pronostic relativement sombre avec une survie qui ne dépasse guère les 10% à dix ans.⁶

PATHOGENÈSE

La pathogenèse de l'HAI n'est pas complètement élucidée, mais l'hypothèse implique une prédisposition génétique incluant notamment les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA). Par exemple, pour l'HAI de type 1, en Amérique du Nord et en Europe, les allèles HLA-DR3 et HLA-DR4 seraient un facteur de susceptibilité. Au niveau environnemental, une réponse immune à un déclencheur (*trigger*) constitué par un pathogène externe, un médicament ou une toxine, pourrait prendre pour cible de manière erronée des composants internes structurellement similaires (mimétisme moléculaire). Cette rupture de la tolérance immunitaire entraînerait alors une réponse immune innée et acquise qui s'auto-entretiendrait. En cas de dysfonctionnement des cellules T régulatrices, qui entre autres préviennent de l'auto-immunité, le mécanisme de destruction des hépatocytes peut perdurer. Ce dernier est médié dans l'HAI par les lymphocytes T cytotoxiques (T CD8+), les cytokines sécrétées par les lymphocytes Th1, les monocytes, les macrophages, les lymphocytes NK et l'activation du complé-

Rev Med Suisse 2013; 9: 831-5

K. Luong Ba
P. Juillerat
J. Ducommun

Autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a systemic disease, difficult to diagnose due to the high variability of the clinical presentation and some non specific histological features. The recent identification of additional autoantibodies used as serological markers, as well as simplified diagnostic criteria should help the primary care physician to advance with the diagnostic process. These progresses are crucial as undiagnosed and therefore untreated autoimmune hepatitis has a poor prognosis, whereas immunosuppressive therapy leads to remission in a majority of cases.



ment.⁷ Les auto-anticorps recherchés pour le diagnostic de l'HAI ne semblent pas avoir de rôle pathogénique.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Près d'un tiers des patients atteints d'HAI sont asymptomatiques, ce qui peut contribuer à une reconnaissance tardive de la maladie, au stade de cirrhose dans 25% des cas.⁸ Le début est souvent insidieux, avec la présence de symptômes et signes aspécifiques (asthénie, état fébrile, inappétence, nausées, aménorrhées, rash, arthralgies prédominant au niveau des petites articulations) ou lié à l'atteinte hépatique (douleurs abdominales, ictère, hépatomégalie, splénomégalie). Une perte pondérale et un prurit sont plutôt rares et parlent en défaveur d'une HAI. Fréquemment, c'est une élévation chronique (> 3 à 6 mois) des transaminases (ASAT, ALAT) qui retient l'attention du médecin. Plus rarement, l'HAI peut se manifester par une hépatite fulminante (ictère, transaminases > 1000 UI/l).⁹

MALADIES ASSOCIÉES

Dans plus d'un tiers des cas, d'autres maladies inflammatoires peuvent être associées à l'HAI, telles que les thyroïdites auto-immunes, la maladie coeliaque, la colite ulcéreuse et la polyarthrite rhumatoïde. Plus rarement, on peut aussi retrouver une association avec un diabète de type 1, un lupus érythémateux systémique, une connectivite mixte, un syndrome de Sjögren, une sclérose systémique, une anémie hémolytique, un purpura thrombocytopénique idiopathique, un vitiligo ou un syndrome polyglandulaire auto-immun de type 1.^{10,11}

SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT AVEC LES AUTRES HÉPATOPATHIES AUTO-IMMUNES

Certains patients se présentent avec des caractéristiques d'HAI et des signes d'une maladie cholestatique avec une augmentation de la phosphatase alcaline et/ou de la bilirubine. Inversement, on peut aussi avoir affaire à une clinique de cirrhose biliaire primitive (CBP) ou de cholangite sclérosante primaire (CSP) avec des éléments d'HAI. On parle alors dans les deux cas de syndrome de chevauchement. La biopsie hépatique ne permet pas toujours de différencier l'HAI des autres hépatopathies auto-immunes.^{12,13}

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'HAI se base à la fois sur la clinique, les marqueurs sérologiques, l'histologie et l'exclusion des autres maladies qui peuvent se manifester par une hépatite chronique ou une cirrhose. On pense notamment aux autres hépatopathies auto-immunes (CBP, CSP), aux hépatites virales, alcooliques, toxiques (médicamenteuses) ainsi qu'à certaines maladies héréditaires (maladie de Wilson, déficit en alpha-1 antitrypsine) (tableau 1). L'HAI se classe en types 1 et 2 selon le profil des auto-anticorps retrouvés.

Examens de laboratoire

Les examens de laboratoire mettent souvent en évidence

Tableau 1. Diagnostics différentiels de l'hépatite auto-immune

HFE : high iron Fe.

Diagnosics	Éléments cliniques ou de laboratoire suggérant le diagnostic
Cholangite sclérosante primaire	↑ phosphatase alcaline, ↑ bilirubine
Cirrhose biliaire primitive	Syndrome de Sjögren souvent associé, ↑ phosphatase alcaline, ↑ bilirubine, anticorps antimitocondries
Hépatite virale aiguë: A, B, C, D, E, CMV, EBV, HSV	• Anamnèse d'exposition, origine des patients • Sérologie, éventuellement virémie
Hépatite virale chronique: B et C	Sérologie, dosage de l'ARN par PCR (hépatite C)
Hépatite médicamenteuse, intoxication	• Anamnèse médicamenteuse ou toxique suspecte • Eventuelle réexposition
Hépatite alcoolique	Anamnèse d'abus d'alcool (consommation de > 1 équivalent par jour chez la femme, > 2 chez l'homme)
Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD: non alcoholic fatty liver disease), stéatohépatite non alcoolique (NASH: non alcoholic steatohepatitis)	• Absence d'anamnèse d'abus d'alcool • Syndrome métabolique
Hémochromatose	• Anamnèse familiale, endocrinopathie, mélanodermie, arthrites • ↑ ferritine, parfois ↑ saturation de la transferrine • Mutation du gène HFE
Déficit en alpha-1-antitrypsine	• Symptomatologie pulmonaire • ↓ alpha-1-antitrypsine, variante phénotypique
Maladie de Wilson	• Troubles neurologiques ou psychiatriques, anneaux de Kayser-Fleischer • ↓ céruloplasmine sérique

ce une importante augmentation des transaminases (ASAT, ALAT). La bilirubine et la phosphatase alcaline sont habituellement normales ou peu augmentées.¹⁴ Dans le cas contraire, un syndrome de chevauchement avec la CBP ou la CSP doit être recherché. Une élévation des gammaglobulines est retrouvée dans 90% des cas, avec des IgG à 1,5-3 fois la norme chez 85% des patients avec une HAI. L'élévation des gammaglobulines se retrouve dans toutes les maladies hépatiques chroniques, mais le plus souvent à des taux inférieurs que dans l'HAI. Le mécanisme implique une réduction de la clairance, par les cellules de Kupffer, des antigènes délivrés par le système veineux porte, ce qui résulte en une augmentation de l'exposition dans la circulation systémique et dans les sites de production des anticorps. En conséquence, l'augmentation des IgG est plutôt consécutive à l'hépatopathie plutôt que l'inverse.

Marqueurs immunologiques et classification

Les marqueurs immunologiques permettent à la fois de préciser le diagnostic, d'évaluer dans une certaine mesure



le pronostic et de classifier l'HAI en type 1 ou 2 (tableau 2). Toutefois, il n'est pas établi que ces deux types soient des entités cliniques ou pathologiques distinctes. Cette distinction est utilisée surtout pour différencier des groupes sérologiques homogènes lors d'investigations cliniques ou pour le pronostic, sachant que la résistance au traitement est plus fréquente dans le type 2. Par ailleurs, dans 10 à 25% des cas, les patients avec HAI ont des taux faibles ou indétectables d'auto-anticorps. Autrefois, on les classifiait sous le terme d'hépatite chronique cryptogénique. Ces patients ont une clinique identique et répondent au traitement de façon similaire aux HAI de types 1 et 2.

Hépatite auto-immune de type 1

Le type 1 (forme classique) représente environ 75% des cas d'HAI. Le facteur antinucléaire (FAN), retrouvé dans plus de 90% des cas, est peu spécifique. La présence des anticorps antimuscles lisses permet parfois de différencier l'HAI d'un lupus érythémateux systémique. Les anticorps antiactine sont plus spécifiques et plus sensibles que les antimuscles lisses. Leur présence est associée à un pronostic défavorable. L'anti-SLA ou anti-SLA/LP (anticorps anti-soluble liver antigen/liver-pancreas) est le marqueur le plus spécifique de la maladie. Il se retrouve chez 10 à 30% des adultes avec HAI de type 1. Les p-ANCA (anticorps anticytoplasme des neutrophiles d'aspect périnucléaire) peuvent aussi être détectés, mais leur recherche a un intérêt limité pour le diagnostic, tout comme la recherche d'antimitochondries (habituellement retrouvés dans la CBP, mais aussi dans 5 à 20% des HAI de type 1). L'anti-DNA natif, marqueur relativement spécifique du lupus érythémateux systémique, peut aussi se voir dans l'HAI de type 1.

Hépatite auto-immune de type 2

L'HAI de type 2 atteint encore plus souvent les jeunes femmes (tableau 2). Les auto-anticorps spécifiques sont dirigés contre un épitope du cytochrome P450 (IID6) localisé dans les microsomes du foie et des reins (anti-LKM-1) ou dans le cytosol des cellules hépatiques (*anti-liver cytosol*

antibody-1, anti-LC1). L'anti-LKM-1 peut être seul ou associé à l'anti-LC1 ou à l'anti-SLA/LP.¹⁵

Biopsie hépatique

L'aspect histologique de l'HAI est celui d'une hépatite chronique avec quelques signes caractéristiques qui peuvent aider au diagnostic, mais qui ne sont pas complètement spécifiques. Il n'y a pas de différence histologique entre les deux types d'HAI. Il s'agit le plus souvent de la combinaison d'une inflammation portale et périportale (typiquement à prédominance plasmocytaire) associée à une hépatite dite d'interface (figure 1). Il n'y a en général pas de lésions des canaux biliaires. Ces dernières évoqueraient plutôt un syndrome de chevauchement avec la CPB ou la CSP.

Score diagnostique

Un score diagnostique a été publié par l'IAIHG (*International Autoimmune Hepatitis Group*) en 1993⁴ et révisé en 1999.¹⁶ Un nouveau score prometteur issu d'études rétrospectives existe actuellement.¹⁷ Même s'il doit encore être validé prospectivement, il a l'avantage, grâce à sa simplicité, d'être plus adapté au dépistage effectué par le praticien (tableau 3). Sa sensibilité serait supérieure à 85% et sa spécificité de 95%, ce qui en fait surtout un bon outil d'exclusion. En pratique clinique, dans certains cas incertains, la réponse à un court traitement d'épreuve de corticostéroïdes peut être utile à l'élaboration du diagnostic.⁵

TRAITEMENT

Le pronostic de l'HAI non traitée est relativement mauvais. Par contre, le traitement immunosuppresseur s'avère efficace dans 65 à 80% des cas.⁷ Si l'indication du traitement de tous les enfants ainsi que des patients atteints d'une HAI avec inflammation modérée ou sévère (ASAT

Tableau 2. Classifications des hépatites auto-immunes		
	Type 1	Type 2
Epidémiologie • Age de prédilection • Prévalence	• Répartition F/H 3:1 • Touche tous les âges • 80%	• Répartition F/H 10:1 • Plus fréquent chez les enfants ou jeunes adultes • 20%
Auto-anticorps caractéristiques	• FAN (ou ANA) • Antimuscles lisses • Anti-actine • Anti-SLA/LP • p-ANCA atypiques	• Anti-LKM-1 • Anti-LC-1 • (Anti-SLA/LP)
Pronostic	• En général bon • Moins bon en cas d'anti-SLA/LP ou anti-actine	• Résistance plus fréquente au traitement • Moins bon en cas d'anti-SLA/LP

NB: chez 10 à 15% des patients les anticorps sont absents.
FAN: facteur antinucléaire; ANA: anticorps antinucléaires;
LKM-1: liver-kidney microsomal; LC-1: liver cytosol; SLA/LP: soluble liver antigen/liver pancreas.

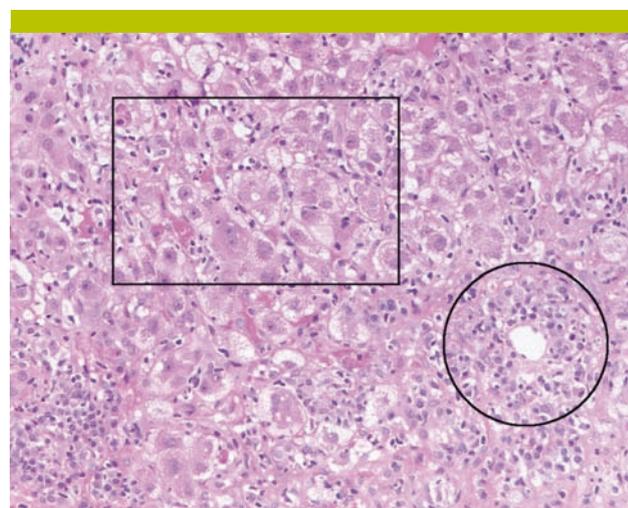


Figure 1. Inflammation portale et périportale

Infiltrats inflammatoires portaux et périportaux (cercle) composés de lymphocytes, macrophages et plasmocytes associés à une hépatite d'interface (rectangle), typique de l'hépatite auto-immune. Image et interprétation gracieusement transmises par le Dr Matteo Montani, Histologie und Pathologie Institut, Inselspital, Bern.



Tableau 3. Critères diagnostiques simplifiés de l'hépatite auto-immune

(Adapté de réf.¹⁷).

Variables	Cutoff	Points
• FAN ou antimuscles lisses	$\geq 1:40$	1
• FAN ou antimuscles lisses	$\geq 1:80$	2
• ou LKM	$\geq 1:40$	
• ou SLA	Positif	
IgG	• > limite supérieure	1
	• > 1,1 x la norme supérieure	2
Histologie de la biopsie hépatique	• Compatible avec une HAI	1
	• Typique d'une HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
		≥ 6 : HAI probable ≥ 7 : HAI certaine Maximum: 8 points
HAI: hépatite auto-immune; FAN: facteurs antinucléaires; LKM: liver-kidney microsomal; SLA: soluble liver antigen.		

>5x la norme, gammaglobulines >2x la norme, biopsie hépatique montrant une nécrose confluyente) est claire, celle de traiter ou non les adultes asymptomatiques, avec comme seul signe une légère hépatite d'interface, est moins évidente et doit être discutée de cas en cas. Les malades avec une cirrhose inactive n'ont pas besoin d'être traités. Un patient non traité doit bénéficier d'un suivi tous les trois à six mois et d'une nouvelle évaluation histologique dans les deux ans.⁵

Corticothérapie et immunosuppresseurs

Le traitement recommandé est d'associer des doses moyennes de corticostéroïdes (prednisone ou prednisolone 30 mg/jour) à de l'azathioprine (1 mg/kg/jour). Ces doses peuvent être doublées en cas de résistance au traitement. Les corticostéroïdes peuvent ensuite être progressivement arrêtés sur environ deux mois, selon l'évolution. Les taux d'auto-anticorps ne doivent pas être utilisés pour évaluer la réponse au traitement. Chez les patients non cirrhotiques et avec d'importants effets indésirables liés aux corticostéroïdes, le budésone 9 mg/jour pourrait être une alternative.¹⁸ En effet, lors d'administration orale, le budésone a un important effet de premier passage hépatique (90%) et a moins d'effets indésirables systémiques que les corticostéroïdes systémiques standards. Si l'HAI se péjore malgré tout ou que l'azathioprine n'est pas tolérée, d'autres immunosuppresseurs peuvent alors être proposés. Cependant, aucune étude randomisée n'existe concernant ces alternatives. Le mycophénolate mofétil 2 g/jour s'avère être une option intéressante, tout comme la ciclosporine A, le tacrolimus ou le cyclophosphamide. Les anti-TNF sont controversés. Finalement, quelques patients ont été traités avec succès par du méthotrexate ou du rituximab. L'acide urso-désoxycholique n'apporte pas de bénéfice, contrairement à ce que l'on observe dans la CBP.⁵

Suivi et durée du traitement

Le suivi, réalisé conjointement par les immunologues et hépatologues, se base sur la réponse clinique et biologi-

que à l'aide des transaminases et des IgG. Une rémission biologique et histologique n'est que rarement atteinte avant douze mois. Par conséquent, la durée du traitement est au minimum de deux ans, puis une biopsie hépatique est recommandée avant d'évaluer un éventuel arrêt. En effet, beaucoup de patients présentent encore une hépatite d'interface malgré la normalisation des transaminases et des IgG, nécessitant la poursuite du traitement. Sachant que la majorité des patients récidivent dans les mois qui suivent une interruption thérapeutique, il faut évaluer de cas en cas les risques/bénéfices potentiels à poursuivre le traitement à faible dose, qui est souvent suffisant pour contrôler la maladie. Dans les cas pédiatriques, il est raisonnable de poursuivre la thérapie à long terme.⁵

Traitements associés

Une vaccination contre les hépatites A et B est recommandée avant d'initier le traitement immunosuppresseur. En raison des corticostéroïdes, un suivi ophtalmologique est indiqué, ainsi qu'une prophylaxie de l'ostéoporose cortico-induite par calcium, vitamine D et éventuellement bisphosphonates.⁶

Transplantation

Les patients qui se présentent avec une hépatite fulminante, menaçant la survie, doivent être référés à un centre spécialisé en vue d'une potentielle transplantation hépatique, qui peut être indiquée selon les mêmes critères que pour les autres hépatopathies. Étonnamment, on observe un taux de récurrence de l'HAI chez 10 à 35% des transplantés, malgré le traitement immunosuppresseur. Des HAI de novo chez des patients transplantés ont aussi été décrites.^{5,6} Cependant, l'HAI reste une excellente indication à la transplantation avec des taux de survie de 90% à cinq ans et de 75% à dix ans.¹⁹

Complication

À l'instar de l'hypertension portale et de l'insuffisance cellulaire, le carcinome hépatocellulaire est une complication potentielle de l'HAI au stade de la cirrhose. Dès lors, une échographie hépatique de dépistage est recommandée tous les six mois.⁵

CONCLUSION

L'hépatite auto-immune est une maladie rare, dont l'étiopathogénèse n'est pas encore élucidée. Même si le traitement a peu évolué au cours de ces dernières années, des avancées diagnostiques récentes permettent de faciliter le dépistage de cette maladie. Des études randomisées futures avec de nouveaux traitements immunosuppresseurs et biologiques devraient permettre une meilleure prise en charge des patients, notamment en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance aux corticostéroïdes ou à l'azathioprine. Il est donc recommandé de référer ces patients à un centre spécialisé pour une prise en charge conjointe par les immunologues et hépatologues. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.



Implications pratiques

- > L'hépatite auto-immune concerne plus fréquemment les jeunes femmes, mais peut toucher toutes les ethnies, tous les âges et les deux sexes
- > Les signes et symptômes sont peu spécifiques et un tiers des patients sont asymptomatiques. Ceci contribue malheureusement à une découverte tardive de la maladie, parfois au stade de cirrhose
- > Il existe de nouveaux scores diagnostiques simplifiés qui peuvent être utiles au médecin de premiers recours
- > L'hépatite auto-immune peut être associée à d'autres maladies systémiques, qu'il convient aussi de rechercher, comme la colite ulcéreuse, les thyroïdites auto-immunes, la maladie coeliaque et la polyarthrite rhumatoïde
- > Les traitements immunosuppresseurs sont souvent efficaces et permettent fréquemment de prévenir la progression vers la cirrhose

Adresses

Dr Kim Luong Ba
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne, réhabilitation
et gériatrie
Dr Julien Ducommun
Service d'immunologie et d'allergologie
Département des spécialités de médecine
HUG, 1211 Genève 14
kim.luongba@hcuge.ch
julien.ducommun@hcuge.ch

Dr Pascal Juillerat
Abteilung Gastroenterologie
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital, Universitätsspital
3000 Bern
pascal.juillerat@insel.ch

Bibliographie

- 1 Reuben A. A sheep in wolf's clothing. *Hepatology* 2003;38:1596-601.
- 2 Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959;7063:65-9.
- 3 Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: Case review of 40 patients. *J Rheumatol* 2008;35:2159-64.
- 4 Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18:998-1005.
- 5 ** Gleeson D, Heneghan M. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611-29.
- 6 ** Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
- 7 Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, et al. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2010; 34:7-14.
- 8 Kogan J, Safadi R, Ashur Y, et al. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: A study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:75-81.
- 9 Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
- 10 Werner M, Prytz H, Ohlsson B, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1232-40.
- 11 Muratori P, Granito A, Quarneti C, et al. Autoimmune hepatitis in Italy: the Bologna experience. *J Hepatol* 2009;50:1210-8.
- 12 Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:326-43.
- 13 Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-85.
- 14 McFarlane IG. Autoimmune hepatitis: Diagnostic criteria, subclassifications, and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002;6:605-21.
- 15 Bogdanos D, Mieli-Vergani G, Vergani D. Auto-antibodies and their antigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29:241-53.
- 16 Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- 17 * Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
- 18 Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198-206.
- 19 Czaja AJ. Diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2012;57:2248-66.

* à lire

** à lire absolument