

Grossesse et embolie pulmonaire : les liaisons dangereuses

RÉSUMÉ : L'embolie pulmonaire est une des principales causes de mortalité pendant la grossesse et le *post-partum*. Le diagnostic doit être fait avec certitude, en raison du risque de mortalité allant jusqu'à 30 % et de celui inhérent au traitement anticoagulant. Les symptômes sont peu spécifiques et le taux de D-dimères souvent non contributif. Le Doppler veineux des membres inférieurs en première intention, bien que peu sensible, est spécifique.

L'écueil tératogène et oncogène des autres investigations a été considérablement surestimé, le risque de malformation étant négligeable. L'un des avantages de l'angioscanner est de pouvoir éliminer d'autres diagnostics et d'exposer le fœtus à une moindre irradiation que la scintigraphie de perfusion normale qui a cependant une excellente valeur prédictive négative. Les HBPM sont à privilégier, ne traversant pas le placenta. En cas d'EP grave, une thrombolyse peut être indiquée.



→ G. POCHMALICKI
Centre Hospitalier,
NEUILLY-SUR-SEINE.

L'embolie pulmonaire (EP), fréquente durant la grossesse et le post-partum, représente l'une des premières causes de mortalité maternelle [1, 2]. L'incidence de la pathologie veineuse thrombo-embolique (PVTE) est comprise entre 0,3 et 1 événement pour 1 000 grossesses, de la conception à leur terme, soit 7 à 10 fois plus que dans la population de référence. Cette incidence est la même durant les 3 trimestres, les phlébites dans ce contexte étant 3 fois plus fréquentes que les EP. Un âge supérieur à 35 ans double le risque et une césarienne le triple. Après l'accouchement, le problème est loin d'être réglé puisque l'incidence des PVTE dans les 6 semaines post-délivrance avoisine 0,5/1 000.

Les changements physiologiques à connaître car à l'origine de symptômes peu spécifiques

Ils sont à connaître car à l'origine de symptômes évocateurs mais trompeurs, en fait très peu spécifiques [3] :

>>> **Le volume sanguin** s'accroît de la 8^e semaine d'aménorrhée jusqu'au milieu de la gestation. Son augmentation (proche de 50 %) étant plus rapide que celle de la masse globulaire, une anémie est fréquente du fait de la sécrétion d'aldostérone, d'estrogènes, de progestérone, et de la rétention hydrosodée qui s'ensuit. Cette expansion volémique permet de faire face à l'accroissement de la circulation fœto-placentaire, puis joue un rôle protecteur vis-à-vis des pertes sanguines lors de l'accouchement.

>>> **Le débit cardiaque** augmente de 30 à 50 % à partir de la 5^e semaine, en raison de l'accroissement du volume d'éjection systolique puis de la fréquence cardiaque (augmentation de 10 à 20 battements/min). Les modifications positionnelles sont fréquentes avec diminution du débit en position debout ou en décubitus dorsal du fait de la compression cave par l'utérus gravide (*fig. 1*) dès le second trimestre.

>>> **Les résistances périphériques** et donc la pression artérielle systémique



FIG. 1 : Echographie pelvienne montrant un fœtus à la 12^e semaine (remerciements au Dr Botto et au Dr Galimard; CH Neuilly-sur-Seine).

chutent au premier trimestre de 10 à 15 mmHg, puis remontent à leur niveau initial en fin de grossesse.

En fin de grossesse, la compression de la veine cave inférieure est responsable, avec l'augmentation de la volémie, d'un léger œdème malléolaire physiologique chez plus de 50 % des femmes enceintes. Les œdèmes, fréquents en fin de grossesse, surtout après 30 ans, ne sont pathologiques qu'associés à une hypertension artérielle ou à une protéinurie.

Tous les éléments de la fameuse triade de Virchow sont donc réunis :

- la stase veineuse favorisée par l'immobilisation éventuelle et surtout induite par la veino-dilatation progestérone-dépendante; la compression par l'utérus gravide; les phlébites siègent le plus souvent du côté gauche (plus de 4 fois sur 5), du fait de la compression de la veine iliaque gauche par l'utérus gravide et l'artère iliaque droite, sans oublier les phlébites uniquement pelviennes (dans + de 10 % des cas). Cette stase débute dès le premier trimestre et atteint son apogée à la 36^e semaine,
- les traumatismes vasculaires sont la conséquence de l'accouchement par les voies naturelles ou de toute intervention facilitatrice,
- l'hypercoagulabilité: le système hémostatique a été activé pour préparer la parturiente au challenge de l'hémostase post-délivrance. Les

concentrations de fibrinogène, de facteurs V, VIII, IX, X sont accrues pour pouvoir produire de la thrombine au bon moment, parallèlement à une baisse de l'activité anticoagulante de la protéine S. La fibrinolyse spontanée est réduite par l'activation des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène et baisse de l'activité de celui-ci.

Durant le travail et la délivrance, l'anxiété, la douleur et les contractions utérines accroissent le débit cardiaque de près de 50 %, la consommation d'oxygène triplant. Lors de la délivrance, il existe une perte de ½ à 1 litre de sang. En post-partum, le retour veineux augmente rapidement après la levée de la compression cave, la fréquence cardiaque retournant à son niveau avant la grossesse dans les 24 heures qui suivent. Du fait de ces modifications, un certain degré de

dyspnée est habituel en fin de grossesse. Des lipothymies peuvent, également, apparaître lors du passage à la position debout.

Un diagnostic souvent difficile

Le diagnostic doit être fait avec certitude, l'EP devant être confirmée ou infirmée pour ne pas traiter par excès, du fait du risque inhérent au traitement anticoagulant. Par ailleurs, ne pas traiter une PVTE expose à un risque de mortalité allant jusqu'à 30 %. Le **tableau I** présente les principaux facteurs de risque d'EP chez les femmes enceintes.

1. La clinique

La prévalence accrue des phlébites à gauche est à connaître [2]. Et surtout,

	Risque relatif
Anomalie de la coagulation	x 51
Antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire	x 25
Antécédents familiaux	x 4
Phlébite superficielle	x 10
Obésité	x 2
Immobilisation	x 8
Reproduction médicalement assistée	x 4,3
Tabagisme	x 2
Césarienne	x 2 à 3
Age supérieur à 35 ans	x 2,1

TABLEAU I : Principaux facteurs de risques d'EP chez les femmes enceintes.

	Prévalence
Dyspnée	80 %
Douleur thoracique pleurale	52 %
Douleur thoracique rétro-sternale	12 %
Toux	20 %
Syncope	19 %
Hémoptysie	11 %
Polypnée (≥ 20/min)	70 %
Tachycardie (+ de 100/min)	26 %
Signes de thrombose veineuse profonde	15 %
Cyanose	11 %
Température supérieure à 38,5 °C	7 %

TABLEAU II : Symptômes et signes dans les EP.

les symptômes suivants ne sont pas ou peu spécifiques: tachycardie, dyspnée, en particulier lorsque la prise de poids est notable, petit œdème des membres inférieurs, lourdeur des jambes, d'où l'importance d'un bon sens clinique dans ce contexte trompeur (**tableau II**).

2. Les investigations complémentaires autres que l'imagerie médicale

L'ECG et les gaz du sang ont une puissance diagnostique limitée dans ce contexte. Les D-dimères sont intéressants s'ils sont inférieurs à 500 ng/mL pour infirmer une EP si la probabilité clinique est faible ou intermédiaire. Jusqu'à la 20^e semaine, 50 % des femmes ont un taux normal de D-dimères. Puis ce taux augmente progressivement et ne se normalise qu'un mois et demi après la délivrance.

L'évaluation par un bon sens clinique de la probabilité prétest est essentielle avant de prescrire les investigations complémentaires. En effet, la plupart de

celles-ci comportent des risques potentiels d'irradiation, tératogènes pour le fœtus et oncogènes pour la mère [4-6]. Rappelons que pour le fœtus, la radiosensibilité est la plus forte durant la période d'organogenèse qui se situe du 9^e jour à la 9^e semaine. Après 3 mois, le risque est mineur. Les faux positifs ont des implications néfastes sur les modalités de la délivrance, de la contraception ultérieure et de la prophylaxie lors de grossesses à venir.

3. Des méthodes d'imagerie pas totalement anodines ?

Le **tableau III** présente les avantages et les inconvénients de chaque méthode d'imagerie.

>>> **La radiographie thoracique** est réalisable, mais l'abdomen doit être protégé.

>>> **L'échocardiographie**: chez les patientes suspectes d'EP dans un état critique, l'échocardiographie au lit

est particulièrement utile en urgence pour la prise en charge. En effet, en présence d'un choc ou d'une hypotension, l'absence de signes de surcharge ou de dysfonction VD exclut pratiquement une EP à l'origine de la défaillance hémodynamique.

>>> **Le Doppler veineux**: en dépit de sa faible sensibilité, certains le préconisent en première intention chez les femmes suspectes d'EP, car cet examen spécifique ne comporte aucun risque d'irradiation. Chez les femmes présentant des signes de thrombose veineuse profonde conjointement à une suspicion d'EP, le DVMI pour affirmer une thrombose profonde est un examen de choix. Cependant, un désavantage de cette méthode chez les femmes sans signes jambiers est le risque notable de faux négatifs dus à la fréquence accrue des thromboses pelviennes isolées. Il existe également *a contrario* un risque accru de faux positifs du fait du ralentissement du flux veineux par la grossesse.

	Inconvénients	Avantages
Doppler veineux des membres inférieurs	Faible sensibilité en l'absence de signe clinique de phlébite. Performances diagnostiques limitées pour les TV distales (infra-poplitées).	Examen non invasif. Pas d'irradiation. Spécifique dans des "mains entraînées". Une image diagnostique "claire" permet de retenir le diagnostic et de débiter le traitement.
Angioscanner pulmonaire	Irradiation des seins (risque oncogène). Parfois moindre qualité chez les femmes enceintes. Taux non négligeable de détection d'embolies segmentaires de signification clinique discutable. Risque de dysthyroïdie fœtale transitoire de type hypothyroïdie.	Disponibilité des équipements quasiment dans tous les hôpitaux en France, contrairement à la médecine nucléaire. Peu coûteux. Faible irradiation fœtale. Élimine un autre diagnostic en cas de mauvaise hémodynamique.
Scintigraphie de perfusion	Irradiation fœtale potentielle. Interprétation dépendante de la probabilité a priori.	Peu d'irradiation mammaire. Très bonne valeur prédictive négative. Examen normal dans 70 % des grossesses.
Résonance magnétique nucléaire (non utilisée en France en routine dans le cadre de l'EP)	Pas de recul pour la valeur prédictive négative et données chez la femme enceinte insuffisantes. Manque de sensibilité pour les EP sous-segmentaires. Le gadolinium traverse la barrière placentaire (innocuité ?).	Pas d'irradiation.

TABLEAU III : Les plus et les moins des principales méthodes d'imagerie.

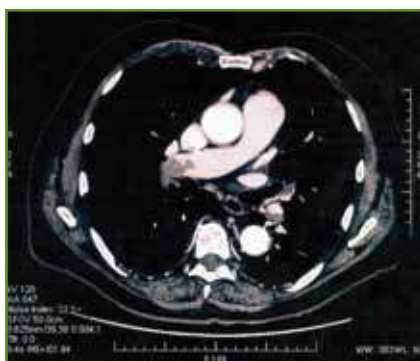


FIG. 2 : EP droite diagnostiquée par l'angioscanner (remerciements au Dr Taleb, CH Neuilly-sur-Seine).

>>> **L'angioscanner pulmonaire (fig. 2) :** chez ces patientes parfois dyspnéiques, l'un des avantages de l'angioscanner [4-7] sur la scintigraphie est de pouvoir éliminer d'autres diagnostics graves comme la dissection aortique. Sur le plan technique, le contraste vasculaire est moindre lors de la grossesse et des protocoles spécifiques sont préconisés. L'angioscanner expose le fœtus à un risque d'irradiation plus faible que la scintigraphie mais, en réalité, la dose est dépendante en fait du protocole utilisé ainsi que de la méthodologie de mesure de l'irradiation. *A contrario*, l'angioscanner pulmonaire expose la poitrine maternelle [8] à une irradiation 150 fois supérieure à celle de la scintigraphie; l'irradiation mammaire de 0,02 à 0,06 Gy peut être réduite de 50 % par des champs mammaires appropriés. Une étude récente estime que le risque de cancer du sein après coroscanner est de 1 pour 143 examens pour une femme de 20 ans avec un risque de 0,7 % de développer dans sa vie un tel cancer. Cependant, le risque de néoplasie du sein après angioscanner pulmonaire est probablement plus bas puisque la dose d'irradiation est plus faible que pour un coroscanner (0,02-0,06 Gy *versus* 0,05-0,08 Gy). Ces données doivent cependant être nuancées par le fait que le risque est inversement proportionnel à l'âge lors

Examen	Irradiation estimée en mSV
Radiographie thoracique	0,01
Scintigraphie pulmonaire de perfusion	0,06 à 0,12
Angioscanner pulmonaire	
Premier trimestre	0,003-0,02
Second trimestre	0,006-0,08
Troisième trimestre	0,051-0,13

TABEAU IV : Niveau d'irradiation absorbée par le fœtus lors des investigations complémentaires à la recherche d'une EP (pour mémoire, en France, l'exposition naturelle moyenne est évaluée à 2,4 mSv par an).

de l'exposition; par contre, on ne sait pas si l'état gestationnel influence la sensibilité des seins au risque cancéreux post-irradiation (**tableau IV**).

La problématique des faux positifs [9]: de petits défauts intraluminaux sont "étiquetés" à tort EP. Dans une étude en double aveugle comparant angioscan et scintigraphie, 5 % de patients supplémentaires voyaient ce diagnostic posé au décours du scanner comparative-ment à la scintigraphie, avec un *follow up* identique dans les deux groupes, un risque d'événement très bas. La valeur prédictive positive de l'angioscanner pulmonaire pour les EP détectées dépend en effet de leur siège: 97 % pour les lobaires, 68 % pour les segmentaires et 25 % seulement pour les sous-segmentaires... Une autre étude comparant l'angiographie pulmonaire conventionnelle et l'angioscanner retrouvait 30 % de faux positifs avec cette dernière technique concernant essentiellement les EP isolées segmentaires ou sous-segmentaires.

>>> **La scintigraphie :** la phase de ventilation a un apport diagnostique mineur chez la jeune femme enceinte et une scintigraphie de perfusion suffit! Une scintigraphie normale a une excellente valeur prédictive négative qui frôle les 100 % pour exclure une EP. Par contre, la valeur prédictive positive [4], proche de 100 % quand la probabilité *a priori* est élevée, chute de moitié quand la probabilité *a*

priori est faible. La fréquence de l'EP chez les femmes enceintes suspectes de cette pathologie n'est que de 10 à 15 %, ce qui fait que la valeur prédictive positive de la scintigraphie est abaissée durant la grossesse. Par contre, la valeur prédictive négative d'une scintigraphie pulmonaire normale est très élevée. Cependant, bien que cet examen soit négatif dans près de 70 % des indications en période gestationnelle, plus de 1 examen sur 5 est non contributif et conduit alors à la réalisation d'une imagerie additionnelle potentiellement risquée en termes d'irradiation (**tableau IV**).

Les spécificités du traitement de l'EP pendant la grossesse

1. Les HBPM sont la clé de voûte du traitement anticoagulant

Les HBPM sont à privilégier en première intention avant l'héparine non fractionnée [10-12]. Elles induisent une perte osseuse moindre, des fractures ostéoporotiques plus rares (0,04 %). Leur demi-vie est plus longue, de même que leur biodisponibilité, avec un risque de thrombopénie plus faible. Leur pharmacocinétique étant influencée par l'état gestationnel avec en particulier une clairance croissante, il est recommandé de surveiller l'activité anti-Xa, avec une valeur cible de 0,5 à 1 U/mL. Les HBPM ne traversent pas le placenta; le passage

des HBPM dans le lait maternel est minime et la biodisponibilité orale faible, sans conséquence sur l'allaitement. Par contre, les HBPM, si elles ne sont pas arrêtées à temps, interdisent les anesthésies péridurales du fait des risques d'hématome épidural et d'hémiplégie. En fait, les deux cas où l'héparine non fractionnée est préférée aux HBPM sont l'insuffisance rénale et lorsque l'anticoagulation doit être rapidement interrompue, c'est-à-dire en présence d'un haut risque de saignement ou d'une chirurgie imminente. Aucune étude fiable n'a évalué le fondaparinux qui est donc à éviter.

2. En cas d'EP grave avec retentissement clinique

Le retentissement clinique peut être une instabilité hémodynamique, une hypoxémie réfractaire et une dysfonction VD pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Un traitement par thrombolytique peut être indiqué en dépit d'un risque de saignement grave (hématome rétroplacentaire, etc.) en période gestationnelle (4-14 %), le protocole le plus utilisé étant le suivant : 100 mg de tPA IV en 2 heures.

3. Le management du péripartum

Quand le diagnostic de PVTE est posé près du terme (vers la 37^e semaine), la mise en place d'un filtre cave temporaire (**fig. 3**) peut être envisagée, de même que l'induction du travail après réversibilité de l'anticoagulation. L'interruption de l'anticoagulation sans filtre dans les 2 semaines suivant le problème aigu est, en effet, dangereuse. Certes, l'insertion d'un filtre en période de grossesse n'est pas sans risque. Bien que les filtres doivent normalement être mis en sous-rénal, il est exceptionnellement possible de les implanter en suprarénal dans ce contexte. L'induction programmée du travail évite le risque de délivrance sous pleine dose d'anticoagulant et



Fig. 3 : DVMi objectivant une phlébo-thrombose femorale commune (Dr Nitel, Neuilly-sur-Seine).

donne plus de latitude pour les modalités d'anesthésie ; même quand il est induit, le début du travail et sa durée restent imprévisibles.

L'héparine et les HBPM, fort heureusement, sont neutralisables par la protamine, utilisée pour réduire la période sans anticoagulation à moins de 12 heures si l'EP est récente, si le travail débute brutalement. Le *timing* de la réinitialisation du traitement anticoagulant après la délivrance dépend du risque de récurrence et de saignement. Chez les patientes ayant eu leur PVTE dans les 2 à 4 semaines précédentes, l'héparine doit être redémarrée une fois l'hémostase achevée après la délivrance. Par contre, quand l'accident thrombo-embolique date de plusieurs mois, il est plus prudent de ne redémarrer l'héparinothérapie que plus de 12 heures après la délivrance.

4. Les anticoagulants oraux sont à proscrire durant la grossesse

Ils traversent la barrière placentaire et font courir un risque de malformation congénitale, d'anomalies du SNC, d'hémorragies fœtales et néonatales, d'avortements également. Par contre, après l'accouchement, la warfarine peut être introduite après relais et chevauchement soigneux, son passage dans le lait est si faible qu'il ne semble pas altérer la coagulation des nouveau-nés.

5. Une contention veineuse efficace est indispensable

Elle réduit le risque de maladie veineuse post-phlébitique.

6. Combien de temps ?

Les anticoagulants doivent être poursuivis au moins 6 semaines (temps de retour à la normale de l'hypercoagulabilité) après l'accouchement. En fait, la durée dépend de l'existence d'autres facteurs favorisants comme par exemple l'existence d'anticorps antiphospholipides. Trois mois est probablement la bonne durée du traitement après l'accouchement quand il y a eu une immobilisation de plus de 72 heures ou une chirurgie. Une anticoagulation plus longue de 6 mois est par contre requise si aucun facteur favorisant n'a été clairement identifié.

7. La prévention

Il faut cibler qui doit bénéficier d'une prophylaxie durant la grossesse et après. La mobilisation précoce et la contention veineuse souvent suffisent. Le nombre de complications hémorragiques mortelles et d'EP létales étant proche, la décision doit être mûrement pesée, et ce d'autant plus que le risque absolu d'EP est de 0,05 %. Chez les patientes aux antécédents de PVTE, le risque de récurrence est de 1,4 % à 11 %. Donc, quasiment toutes les femmes aux antécédents de maladie thrombo-embolique doivent faire l'objet d'une prophylaxie en pré- et post-partum (6 semaines d'HBPM après l'accouchement), en particulier en présence d'un déficit validé en protéine C, S, d'une hyperhomocystéinémie, etc. Cependant, ce risque est hétérogène : par exemple, les patientes ayant un déficit en antithrombine ont un risque de récurrence de 50 %, ce risque étant beaucoup plus faible dans les mutations du facteur V hétérozygotes. La pro-

POINTS FORTS

- ➔ Les signes cliniques d'EP chez la femme enceinte sont très peu spécifiques.
- ➔ Le dosage des D-dimères reste utile pendant la première moitié de la grossesse.
- ➔ Les HBPM sont à privilégier durant la grossesse et les AVK sont à éviter.
- ➔ Le risque tératogène des examens est extrêmement faible. L'angi-scanner expose le fœtus à moins d'irradiation que la scintigraphie de perfusion, mais cette dernière irradie moins les seins.
- ➔ Quand une phlébite haute est diagnostiquée près du terme, la mise en place d'un filtre cave temporaire peut être discutée.

phylaxie doit également avoir lieu en cas de surcharge pondérale significative ou d'immobilisation de plus de 1 semaine. Il faut également se méfier des voyages en avion chez les parturientes et leur prodiguer les conseils habituels (hydratation, contention...). Par contre, aucune étude n'a prouvé que la césarienne justifie une prophylaxie accrue. Les besoins en HBPM prophylactique augmentent durant la grossesse, nécessitant d'après les Anglo-Saxons une augmentation des doses à partir de la 20^e semaine.

Conclusion

La mortalité associée à l'EP dépasse largement le risque oncogène et tératogène des examens complémentaires. Bien que le principe de précaution doive être appliqué, ce risque a été considérablement surestimé et doit être mis en balance avec le fait de ne pas diagnostiquer une affection potentiellement mortelle, l'examen le

plus irradiant étant celui qui n'apporte aucune information contributive!

Les risques d'irradiation doivent être relativisés: l'exposition du fœtus à une radiographie thoracique, une scintigraphie, un angi-scanner, une angiographie pulmonaire conventionnelle n'est que de 0,004 Gray, une exposition de 0,01 Gray augmentant le risque de cancer à l'âge de 20 ans de seulement 0,03 à 0,04 %... Aucun examen n'exposant l'utérus à plus de 100 mSv, le risque de malformation est quasi nul quel que soit le stade de la grossesse. Il ne faut pas cependant "garantir" un bébé normal, du fait des 2 à 3 % de malformations naturelles après grossesse sans exposition particulière, de nombreux autres facteurs tératogènes pouvant être impliqués: alcool, tabac, virus, médicaments, drogue, etc. Quoi qu'il en soit, les protocoles doivent viser à réduire au maximum l'irradiation et les examens se doivent d'être non redondants, sans compromettre la fiabilité du diagnostic.

Bibliographie

1. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2276-2315.
2. BOURJELY G, PAIDAS M, KHALIL H *et al*. Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Lancet*, 2009, 375: 508-512.
3. POCHMALICKI G, LOUIS E, LECAT O. Particularités de la Thérapeutique Cardiovasculaire durant la grossesse. *Revue du Cardiologue Praticien*, 1993; 56: 238-248.
4. SCHUSTER ME, FISCHMAN JE, COPELAND JF *et al*. Pulmonary embolism in pregnant patients: a survey of practices and policies for CT pulmonary angiography. *Am J Radiol*, 2003; 181: 1491-1498.
5. CIRTACI (Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les agents de Contraste en Imagerie: fiche de recommandation pour la pratique clinique: produits de contraste et grossesse. Avril 2005.
6. WINER-MURAM HT, BOONE JM, BROWN HL *et al*. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology*, 2002; 224: 487-492.
7. HUBERT J, DESCOTES JL. Risques de l'exposition aux rayons X. Contraintes et limites de prescription des examens radiologiques. *Prog Uro*, 2003; 5: 829-840.
8. EINSTEIN AJ, HANZLOVA MJ, RAJAGOPALAN S. Estimating the risk of cancer associated with radiation exposure from 64 slice computed tomography coronary angiography. *JAMA*, 2007; 298: 317-323.
9. STEIN PD, FOWLER SE, GOODMAN LR *et al*. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2317-2327.
10. MALCOM JC, KEELY EJ, KAROVITCH AJ *et al*. Use of low molecular weight heparin in acute venous thromboembolic events in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 2002; 24: 568-571.
11. CONARD J, HORELLOU MH, SAMAMA MM. Pathologie veineuse thromboembolique de la femme enceinte. Thromboses. Editions Margaux Orange, 2004; pp. 193-206.
12. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique (RPC). SFAR. 2005.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.