

I Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

Comment conclure à un rétrécissement aortique paradoxal bas débit-bas gradient à fraction d'éjection préservée ?

RÉSUMÉ : Le rétrécissement aortique serré paradoxal (RAP) a suscité ces dernières années de nombreuses controverses. Il est défini par une surface valvulaire aortique $< 1 \text{ cm}^2$, un débit abaissé (volume d'éjection systolique indexé $< 35 \text{ mL/m}^2$), un bas gradient (gradient moyen $< 40 \text{ mmHg}$) et une fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche (VG) conservée ($> 50 \%$).

L'association FE conservée-bas gradient et RA serré s'explique par un VG hypertrophié de petit volume à l'origine d'un bas débit et d'une diminution du volume d'éjection systolique. Sa fréquence au sein des RA serrés à FE préservée est plus basse qu'initialement rapporté, inférieure à 5 % dans les séries récentes. En effet, de nombreux patients initialement considérés comme atteints d'un RAP à FE conservée ont en fait un RA modéré ou un RA classique à haut gradient.

En pratique, le diagnostic n'est retenu qu'après une évaluation comprenant une succession d'étapes détaillées dans cet article. Le clinicien doit donc suivre une démarche diagnostique rigoureuse pour identifier les véritables RAP serrés finalement peu fréquents et rechercher une symptomatologie fonctionnelle liée à la valvulopathie. Le remplacement valvulaire par voie percutanée ou chirurgie n'est envisagé que chez les patients symptomatiques, après validation de l'indication par la Heart Team, en s'assurant que les symptômes sont à priori bien liés à la valvulopathie.



C. TRIBOUILLOY, Y. BOHBOT
Service de Cardiologie,
CHU Amiens-Picardie, AMIENS.

En raison du vieillissement de la population, le rétrécissement aortique (RA) calcifié est la valvulopathie native la plus fréquente en Europe. Il est actuellement défini par la Société Européenne de Cardiologie [1] par une vitesse transaortique maximale ($V_{\max}$) $\geq 4 \text{ m/s}$, un gradient moyen (GM) $\geq 40 \text{ mmHg}$ et une surface valvulaire aortique (SAo) $\leq 1 \text{ cm}^2$ ou $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Néanmoins, ces paramètres sont discordants chez 20 à 30 % des patients [2] en présence d'une fraction d'éjection (FE) ventriculaire gauche (VG) préservée. Ces discordances correspondent, dans la très grande majorité des cas, à un GM $< 40 \text{ mmHg}$ (ou une $V_{\max} < 4 \text{ m/s}$) en faveur d'un RA modéré et une SAo $< 1 \text{ cm}^2$ (ou $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) plaidant pour un RA serré. Une classification des RA

serrés à FE préservée (définis par une SAo $< 1 \text{ cm}^2$ ou $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ et une FE $> 50 \%$) en 4 groupes est utilisée. Elle est basée sur le GM ($< \text{ou} \geq 40 \text{ mmHg}$) et le volume d'éjection systolique indexé (VESi) ($< \text{ou} \geq 35 \text{ mL/m}^2$) (**tableau I**).

Les deux premiers groupes correspondent aux patients "concordants" dont la SAo est $\leq 1 \text{ cm}^2$ et le GM $\geq 40 \text{ mmHg}$, soit avec un VESi normal $\geq 35 \text{ mL/m}^2$ (RA serré haut gradient-débit normal), soit avec un VESi bas $< 35 \text{ mL/m}^2$ (RA serré haut gradient-bas débit). Le caractère sévère du RA sur le plan hémodynamique ne fait ici aucun doute. Les deux autres groupes sont aussi caractérisés par une SAo $< 1 \text{ cm}^2$ mais avec un "bas gradient" $< 40 \text{ mmHg}$ malgré la FE préservée, soit avec un VESi normal

Auteurs	Débit normal/ haut gradient	Débit normal/ bas gradient	Bas débit/ haut gradient	Bas débit/ bas gradient
Adda <i>et al.</i> [6] (n = 340)	63 %	15 %	13 %	9 %
Lancellotti <i>et al.</i> [7] (n = 150)	52 %	31 %	10 %	7 %
Mohty <i>et al.</i> [8] (n = 768 [KT])	50 %	22 %	15 %	13 %
Eleid <i>et al.</i> [9] (n = 1704)	73 %	21 %	3 %	3 %
Ringlé <i>et al.</i> [10] (n =)		10 %		2 %

Tableau 1 : Classification et fréquence des RA à FE préservée (> 50 %) en quatre groupes en fonction du débit cardiaque et du gradient transvalvulaire aortique. VES indexé supérieur (débit normal) ou inférieur (bas débit) à 35 mL/m²; gradient moyen supérieur (haut gradient) ou inférieur (bas gradient) à 40 mmHg.

≥ 35mm/m² (RA bas gradient, débit normal), soit avec un VESi bas < 35 mL/m² (RA bas gradient/bas débit, ou RA paradoxal).

Le caractère véritablement sévère du RA chez ces patients avec FE préservée, qui ont une SAo en faveur d'un RA sévère et un gradient plus bas que celui que l'on attend, fait l'objet de controverses. Il est habituellement admis que les RA avec SAo < 1 cm², débit normal et bas gradient correspondent le plus souvent à des RA non serrés [1, 3, 4], bien que cela soit contesté par certains auteurs. Cette entité est discutée dans un article dédié de ce dossier. Le groupe de patients qui nous intéresse ici est celui des patients avec SAo < 1 cm², débit abaissé (VESi < 35 mL/m²) et bas gradient (GM < 40 mmHg), encore appelé **RA paradoxal** (fig. 1). Cette forme de RA rapportée en 2007 par l'équipe de Québec [5] suscite encore de nombreuses questions auxquelles nous allons essayer de répondre. Quelles en sont la physiopathologie, la fréquence? Quelles sont les difficultés diagnostiques? Quel est son pronostic? Quelle prise en charge proposer en 2021?

■ Physiopathologie – fréquence

Les patients avec RA paradoxal sont le plus souvent des personnes âgées et

des femmes. L'HTA est très fréquente, souvent associée à une diminution de la compliance artérielle systémique [5]. Sur physiopathologie, l'association FE conservée-bas GM et RA serré est expliquée par un remodelage concentrique du ventricule gauche (VG) avec petits volumes VG à l'origine d'une diminution du VES et du débit en dépit d'une FE conservée (fig. 2), ce qui explique le bas gradient. Ces patients avec remodelage concentrique VG et FE préservée ont une altération de la contractilité longitudinale reflétée par une diminution du *strain* global longitudinal VG en *speckle tracking* [6]. Initialement consi-

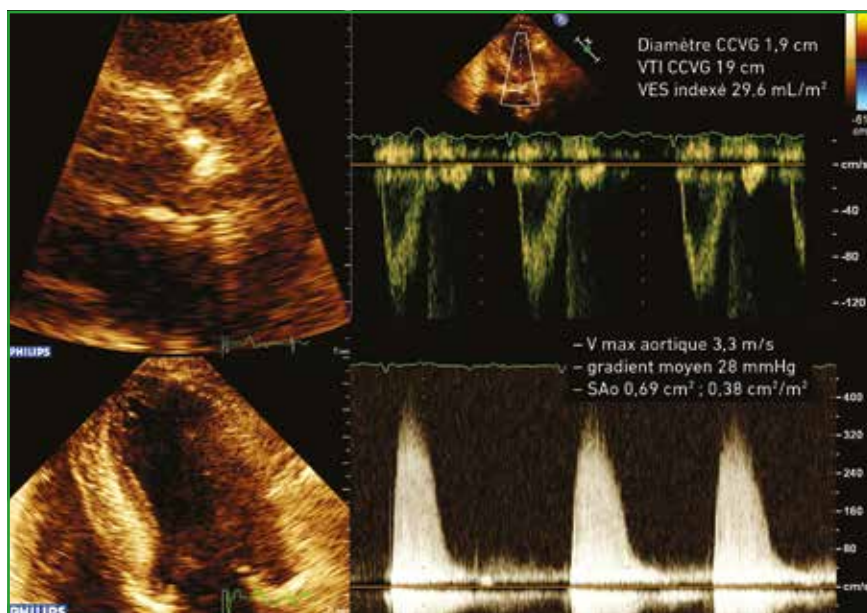


Fig. 1 : Patiente de 75 ans (surface corporelle 1,82 cm²), hypertendue, atteinte d'un rétrécissement aortique calcifié serré paradoxal: vitesse maximale aortique à 3,3 m/s, gradient moyen VG/aorte à 28 mmHg, surface fonctionnelle calculée par équation de continuité à 0,69 cm² soit 0,38 cm²/m², volume d'éjection systolique indexé à 29,6 mL/m². On note une franche HVG et un VG de petit volume.

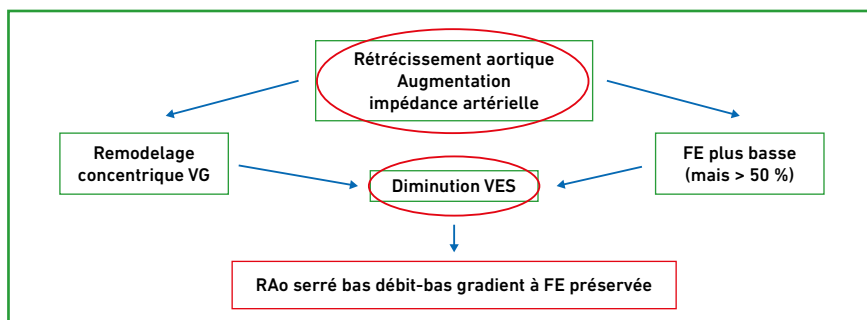


Fig. 2 : Physiopathologie du rétrécissement aortique paradoxal.

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

déré comme fréquent (plus de 20 % des RA serrés), la fréquence du RA paradoxal au sein des RA serrés à FE préservée – < 5 % dans notre expérience – varie dans les séries récentes de la littérature de 2 à 13 % [3, 7-10]. La plupart des RA serrés en termes de surface valvulaire ont donc des paramètres (GM, Vmax, SAo) concordants.

Les difficultés du diagnostic

Devant des données échocardiographiques initiales en faveur d'un RA paradoxal, le problème est d'identifier les "vrais" RA serrés. Le risque est en effet de retenir à tort le diagnostic de RA paradoxal, entité moins fréquente qu'on ne le pensait initialement. Il faut écarter une insuffisance cardiaque à FE préservée associée à un RA modéré ou au contraire s'assurer qu'il ne s'agit finalement pas d'un RA classique haut gradient dont le GM a été sous-estimé. Par ailleurs, l'attention a récemment été attirée dans ce contexte d'HVG et de FE préservée sur l'association relativement fréquente à une amylose cardiaque TTR chez ces patients âgés [11]. L'amylose cardiaque peut être associée à un véritable RA paradoxal serré ou à une pseudo-sténose aortique sur valve aortique remaniée par diminution de débit secondaire à la physiologie VG restrictive. Le clinicien doit donc penser à une éventuelle amylose associée au RA paradoxal et ne pas hésiter à réaliser un bilan dans ce sens comprenant une scintigraphie aux diphosphonates.

En pratique, une approche rigoureuse basée sur une succession d'étapes va nous permettre de trancher entre un "vrai" RA paradoxal [12, 13] et un RA modéré ou un RA classique à haut gradient et FE préservée :

>>> Première étape : rechercher une HTA mal contrôlée par la mesure systématique lors de l'échocardiographie de la TA. En effet, une TA systolique élevée peut conduire à une diminution

du débit cardiaque et du gradient. Dans ce cas, l'échocardiographie est contrôlée à distance après normalisation de la pression artérielle [12, 13] et peut alors parfois objectiver un GM > 40 mmHg et rétablir le diagnostic de RA serré classique haut gradient.

>>> Deuxième étape : éliminer une erreur de mesure échocardiographique. Cette étape est fondamentale. En effet, ces erreurs peuvent conduire à conclure à tort à un RA paradoxal.

- La première est classique, liée à une sous-estimation du diamètre de la chambre de chasse VG qui conduit à une sous-estimation de la SAo calculée par l'équation de continuité [12, 13]. Cette mesure est souvent difficile en raison des calcifications et/ou d'une mauvaise échogénicité. De plus, sur le plan anatomique, des études en scanner ou l'IRM ont montré que cette chambre de chasse était parfois elliptique avec, dans ce cas, un risque de sous-estimation de la SAo par le calcul à partir du seul diamètre antéro-postérieur mesuré en échocardiographie (plus petit diamètre de l'ellipse).

- La deuxième erreur concerne le positionnement du volume d'échantillon Doppler pulsé lors de la mesure de l'ITV sous-aortique, source de sous-estimation ou de surestimation de cette ITV et donc de la SAo.

- La troisième erreur, fréquente, est la sous-estimation de la vitesse maximale aortique et du GM quand on utilise la seule voie apicale [10]. En effet, une vitesse > 4 m/s ou un GM > 40 mmHg est obtenu dans plus de 25 % des RA paradoxaux dans notre expérience après recours systématique aux voies parasternale droite, sus-sternale et sous-costale [10]. L'utilisation systématique de voies multiples, en particulier de la parasternale droite, permet donc souvent de "transformer" un RA paradoxal en un RA serré classique à haut gradient. Par ailleurs, si le VG est de volume normal et la FE conservée, le débit est à

priori conservé (en l'absence de valvulopathie mitrale sévère ou de CIV) et le VESi jugé bas par Doppler est probablement sous-estimé (sous-estimation du diamètre de la chambre de chasse ou de l'ITV sous-aortique). Le diagnostic de RA paradoxal est alors peu probable. Enfin, rappelons que des valeurs particulièrement basses de Vmax (< 3 m/s) ou de GM (< 20 mmHg) sont des arguments de poids contre le diagnostic de RA paradoxal serré à FE préservée.

>>> Troisième étape : en cas de petite BSA (*body surface area*), tenir compte de la surface corporelle pour ne pas surestimer la sévérité du RA. En effet, les patients avec un diagnostic de RA paradoxal ont parfois une petite taille et une petite BSA. Il est alors recommandé d'indexer la SAo "brute" à la BSA pour rechercher une discordance entre une SAo < 1 cm² et une SAo indexée > 0,6 cm²/m² [12, 13] qui conduit dans ce contexte de bas GM et de FE préservée au diagnostic de RA moyennement serré. Rappelons que l'indexation est à éviter chez le patient obèse où elle conduit au contraire à surestimer la sévérité du RA.

>>> Quatrième étape : éliminer une sous-estimation de la surface valvulaire aortique liée à un phénomène de recouvrement de pression. Le GM mesuré en échocardiographie, comparativement au gradient évalué par cathétérisme, ne prend pas en compte ce phénomène qui conduit chez certains patients à une surestimation du gradient Doppler et de l'ITV aortique. Cette dernière est significative chez les patients qui ont une petite aorte ascendante que l'on individualise habituellement par la mesure du diamètre de l'aorte à la jonction sino-tubulaire. Quand ce diamètre est < 30 mm, il est recommandé de tenir compte de ce phénomène de restitution de pression lors de l'échocardiographie et de calculer l'index de perte d'énergie (IPE = [SAo x SAA]/[SAA - Sao]). SAo dans cette formule correspond à la surface fonctionnelle aortique calculée par équation de continuité et SAA à la

surface de l'aorte ascendante calculée à partir du diamètre à la jonction sinotubulaire ($SAA = \pi D^2/4$). IPE correspond au calcul de la SAo prenant en compte ce phénomène de restitution de pression. Le RA serré est alors défini par un IPE $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Ces petites aortes sont rencontrées chez les patients de petite surface corporelle chez lesquels le calcul de l'IPE conduit à reclasser un grand nombre de ces RA paradoxaux dans le groupe des RA plus modérés [14].

>>> Cinquième étape : éliminer un RA “pseudo-sévère”. Cette entité est classée dans le RA bas gradient à FE basse et correspond à un état de bas débit conduisant à une ouverture incomplète de la valve ($SAo < 1 \text{ cm}^2$) dans un contexte de RA modéré et de dysfonction VG [15]. Dans un travail multicentrique, un taux de plus de 30 % de “pseudo-sténoses” est rapporté dans le RA paradoxal. Cette situation peut être démasquée par une majoration de la SAo liée à l'augmentation du débit lors d'une échocardiographie à la dobutamine à faible dose ou à l'effort [15]. Au contraire, l'augmentation du débit associée à un GM qui se majore ($GM > 40 \text{ mmHg}$) et à une SAo qui demeure $< 1 \text{ cm}^2$ confortera le diagnostic de RA paradoxal serré. Néanmoins, il est souvent difficile, lors de l'écho de stress, de majorer significativement le débit cardiaque de ces patients qui ont de petits volumes VG et de démasquer une réserve “d'ouverture” de la valve aortique. L'examen est alors non informatif en raison de la physiologie “restrictive” du VG, ce qui explique que peu d'équipes le pratiquent dans ce contexte.

>>> Sixième étape : mesurer systématiquement le score calcique aortique valvulaire aortique par scanner non injecté. **Ce score, bien corrélé à la sévérité du RA, a actuellement une place importante pour confirmer la sévérité du RA paradoxal** [16]. Il permet une quantification semi-automatique rapide et non invasive de la masse calcique valvulaire, sans injection de produit de contraste,

au prix d'une faible irradiation. Quantitativement, un score $> 2000 \text{ UA}$ chez l'homme (valeurs prédictives positive et négative de 88 % et 82 % [16]) ou $> 1200 \text{ UA}$ chez la femme (valeurs prédictives positive et négative de 93 % et 79 % [16]) est un argument robuste en faveur d'un RA sévère. Au-dessus de 3000 UA chez l'homme et de 1600 UA chez la femme, un RA serré est très probable (valeur prédictive positive de 95 % pour les deux sexes [16]). En dessous de 1600 chez l'homme et de 800 chez la femme, un RA serré est peu probable, ce qui conduit à remettre en question le diagnostic de RA serré (erreurs de mesure échocardiographique, chambre de chasse VG elliptique, pseudo-sténose).

Ce score est donc utile pour confirmer ou écarter le diagnostic de RA serré. Malheureusement, il existe une zone grise relativement large (pour environ 15 % des patients) où l'on ne peut conclure. Ce score ne résout donc pas à lui seul le problème du diagnostic du RA paradoxal, mais fait entièrement partie de cette approche diagnostique. On peut aussi, en cas de doute, compléter le bilan par une mesure de la surface valvulaire anatomique par scanner injecté ou IRM. Le scanner injecté permet aussi au mieux d'évaluer la géométrie et la surface de la chambre de chasse VG.

>>> Septième étape : si, après ces six étapes, le doute persiste quant à la sévérité du RA, on n'hésitera pas à pratiquer un cathétérisme cardiaque gauche et droit.

■ Pronostic

Le pronostic du RA paradoxal est controversé [3, 5, 17-19]. L'équipe de Québec a initialement rapporté que le RA paradoxal était le stade le plus avancé et le plus sévère du RA serré à FE conservée [5]. Néanmoins, une étude rétrospective a montré que ces patients évoluent le plus souvent vers le RA classique à haut gradient (majoration du GM et réduction de la SAo), ce qui va contre

cette hypothèse [20]. Certaines équipes ont rapporté un pronostic plus péjoratif du RA paradoxal par comparaison au RA serré classique sous traitement médical et souligné une sous-utilisation du traitement chirurgical en raison d'une méconnaissance ou d'une sous-estimation de la sévérité de cette entité [5, 7, 17]. D'autres études, au contraire, sont en faveur d'un pronostic du RA paradoxal proche de celui des RA modérés [3, 18, 19].

Les résultats de l'ensemble de ces études non randomisées sont sujets à caution, même si elles utilisent des analyses multivariées ou des méthodes statistiques d'appariement afin de s'affranchir des différences entre les groupes. De plus, ces études ont probablement inclus de nombreux patients qui n'étaient pas porteurs d'un véritable RA paradoxal, le diagnostic ne suivant pas une démarche diagnostique standardisée. On peut aussi émettre l'hypothèse que la surmortalité observée par certaines équipes n'est pas entièrement liée à la valvulopathie, mais à une éventuelle insuffisance cardiaque à “FEVG préservée” associée, par exemple secondaire à l'HTA ou à une amylose, à la fibrillation atriale qui est fréquente et/ou à des comorbidités extracardiaques parfois lourdes.

■ Les indications de remplacement valvulaire

En pratique, le clinicien doit suivre une démarche diagnostique rigoureuse pour identifier les véritables RA serrés paradoxaux et évaluer l'éventuelle symptomatologie fonctionnelle liée à la valvulopathie. La mesure du score calcique nous paraît très utile dans cette démarche. En effet, ce groupe de patients est hétérogène, comprenant de vrais RA serrés que l'on se doit d'identifier à côté de RA modérés ou de RA serrés classiques à haut gradient. L'indication de remplacement valvulaire (TAVI ou chirurgie) selon les recommandations européennes [1] est retenue chez les patients **symptomatiques** (indication

Le dossier – Actualités dans le RA à FEVG préservée

de classe IIa), après s'être assuré qu'il s'agit d'un RA véritablement serré et que les symptômes sont bien liés à la valvulopathie [1]. Le lien symptomatologie fonctionnelle-RA paradoxal est souvent loin d'être évident chez ces patients âgés, majoritairement hypertendus, parfois coronariens ou en fibrillation atriale, qui ont souvent des comorbidités extracardiaques.

En présence d'une dyspnée, il est important de rechercher une autre cause d'essoufflement, de doser le BNP ou le pro-BNP et de vérifier l'hémoglobine. Un "petit VG hypertrophié" doit aussi faire évoquer une amylose associée [11] qui, quand elle est présente, est un élément supplémentaire à prendre en compte quand on discute de la prise en charge. Des résultats satisfaisants du remplacement valvulaire par TAVI ou par chirurgie chez des patients symptomatiques sélectionnés par la Heart Team sont rapportés. Il n'y a pas actuellement d'indication de remplacement valvulaire aortique isolé par TAVI ou chirurgie chez les patients asymptomatiques atteints d'un RA paradoxal serré.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAUMGARTNER H, FALK V, BAX JJ *et al.* ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017;38:2739-2791.
2. MINNERS J, ALLGEIER M, GOHLKE-BAERWOLF C *et al.* Inconsistencies of echocardiographic criteria for grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 2008;29:1043-1048.
3. TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, MARÉCHAUX S *et al.* Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2015;65:55-66.
4. CHADHA G, BOHBOT Y, RUSINARU D *et al.* Outcome of Normal-Flow Low-Gradient Severe Aortic Stenosis With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Propensity-Matched Study. *J Am Heart Assoc*, 2019;8:e012301.
5. HACHICHA Z, DUMESNIL JG, BOGATY *et al.* Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*, 2007;115:2856-2864.
6. ADDA J, MIELOT C, GIORGI R *et al.* Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012;5:27-35.
7. LANCELLOTTI P, MAGNE J, DONAL E *et al.* Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:235-243.
8. MOHTY D, MAGNE J, DELTREUIL M *et al.* Outcome and impact of surgery in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction : a cardiac catheterization study. *Circulation*, 2013;128:11 Suppl1:S235-242.
9. ELEID MF, SORAJJA P, MICHELENA HI *et al.* Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation*, 2013;128:1781-1789.
10. RINGLE A, CASTEL AL, LE GOFFIC C *et al.* Prospective assessment of the frequency of low gradient severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: Critical impact of aortic flow misalignment and pressure recovery phenomenon. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018;111:518-527.
11. TERNACLE J, KRAPP L, MOHTY D *et al.* Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*, 2019;74:2638-2651.
12. PIBAROT P, CLAVEL MA. Management of paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis. *J Am Col Cardiol*, 2015;65:67-71.
13. TRIBOUILLOY C, RUSINARU D. Diagnosis of paradoxical low-flow/low-gradient aortic stenosis: a complex process! *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:135-138.
14. ALTES A, RINGLE A, BOHBOT Y *et al.* Clinical significance of energy loss index in patients with low-gradient severe aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020;21:608-615.
15. CLAVEL MA, ENNEZAT PV, MARÉCHAUX S *et al.* Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013;6:175-183.
16. CLAVEL MA, MESSIKA-ZEITOUN D, PIBAROT P *et al.* The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62:2329-2338.
17. CLAVEL MA, DUMESNIL JG, CAPOULADE R *et al.* Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2012;60:1259-1267.
18. MAES F, BOULIF J, PIERARD S *et al.* Natural history of paradoxical low gradient "severe" aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014;7:714-722.
19. JANDER N, MINNERS J, HOLME I *et al.* Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation*, 2011;123:887-895.
20. TRIBOUILLOY C, RUSINARU D, CHARLES V *et al.* Progression of low-gradient, low-flow, severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, 2015;116:612-617.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.