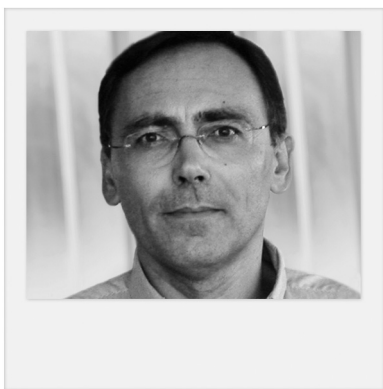


Purpuras thrombopéniques immunologiques chroniques de l'enfant : actualités et nouvelles approches thérapeutiques



→ G. LEVERGER^{1,2},
M.F. COURCOUX^{1,2}

¹ Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique,
Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

² Centre de Référence National des Cytopénies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE),
Hôpital des Enfants Pellegrin, CHU, BORDEAUX.

Les purpuras thrombopéniques immunologiques (PTI) chroniques ont été récemment redéfinis comme un PTI dont la durée d'évolution est supérieure à 12 mois et non 6 mois comme auparavant [1]. Le traitement de référence des formes sévères symptomatiques reste à ce jour la splénectomie, mais son indication doit tenir compte de l'évolution spontanément favorable toujours possible après plusieurs années d'évolution. D'autre part, de nouveaux médicaments peuvent se discuter dans les formes très symptomatiques, tels que

le Mabthera et les agents stimulant la thrombopoïèse, activateurs du récepteur de la thrombopoïétine.

En France, la labellisation en 2007 du CEREVANCE (Centre de Référence National des cytopénies auto-immunes sévères de l'enfant) avec la mise en place d'une cohorte prospective de patients a permis d'améliorer les connaissances dans ces pathologies dont les PTI chroniques de l'enfant (www.cerevance.org).

Incidence des PTI

L'incidence annuelle des PTI aigus se situe entre 2,2 à 5,3 pour 100 000 enfants [2]. Les données publiées à partir d'un échantillon de population du Royaume-Uni montrent une incidence annuelle de 4,2 pour 100 000 enfants âgés de moins de 18 ans, significativement plus importante chez les garçons (4,7) que chez les filles (3,7), surtout dans la population des enfants âgés de 2 à 5 ans (9,7 vs 4,7) dans laquelle l'incidence est plus élevée (7,2); à l'inverse, parmi les adolescents âgés de 13 à 17 ans, l'incidence est plus basse (2,4) et identique chez les garçons et chez les filles [3].

Terminologie

Devant l'hétérogénéité de la terminologie quant à la classification des PTI et aux critères de réponse aux traitements, un groupe de travail international a pro-

posé en 2009 une standardisation des définitions dans les PTI de l'enfant et de l'adulte [1]. Le terme de PTI est traduit par "purpura thrombopénique immunologique", plutôt que "purpura thrombopénique idiopathique". Le terme même de purpura semble peu approprié puisque les symptômes hémorragiques sont absents ou minimes dans une grande proportion des cas, et l'acronyme anglosaxon ITP est proposé pour "*Immune ThrombocytoPenia*", ce qui n'est pas reproductible en français avec le sigle PTI. Ce groupe de travail a défini le PTI "nouvellement diagnostiqué" par une durée d'évolution inférieure à 3 mois, "persistant" par une durée d'évolution entre 3 et 12 mois, et "chronique" par une durée d'évolution supérieure à 12 mois [1].

Ainsi définie, la fréquence des PTI devenant chroniques se situe chez l'enfant entre 20 et 25 % des cas [4, 5]. Le passage à la chronicité est moins élevé chez les nourrissons, de l'ordre de 10 % [6, 7] et plus élevé (près de 50 %) chez l'enfant âgé de plus de 10 ans [6, 5].

Problématique

Un PTI chronique chez l'enfant pose trois types de questions. La première est de s'assurer qu'il s'agit bien d'un PTI; il est nécessaire en effet d'éliminer une thrombopénie constitutionnelle en sachant remettre en question le diagnostic de PTI, en particulier si le début est précoce

(avant 18 mois de vie), si la thrombopénie est modérée ou de découverte fortuite, s'il existe un contexte syndromique (syndrome dysmorphique, anomalies sensorielles, eczéma, déficit immunitaire...) ou des antécédents familiaux (thrombopénie, manifestations hémorragiques, leucémie aiguë myéloblastique ou myélodysplasie) ou si la thrombopénie ne se corrige pas, ou insuffisamment, avec les traitements de première ligne du PTI (corticothérapie et immunoglobulines intraveineuses). L'élément clé du diagnostic biologique est l'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et aspect des plaquettes, inclusions dans les polynucléaires neutrophiles), complétée par d'autres explorations en cas de doute possible sur une thrombopénie génétique ou constitutionnelle [8].

La seconde question est de s'assurer que le PTI chronique est isolé et n'est pas associé à une pathologie auto-immune plus large ou à un déficit immunitaire, en particulier de l'immunité humorale, ayant favorisé l'auto-immunité et son passage à la chronicité. Ainsi, la recherche de facteurs antinucléaires et des antiphospholipides doit être systématique chez ces patients, de même que le suivi de l'évolution du dosage pondéral des immunoglobulines et des sous-classes d'IgG.

Le troisième point enfin concerne la prise en charge du PTI, à la fois sur le versant thérapeutique et sur celui des recommandations pour la vie quotidienne.

Hémorragie intracérébrale (HIC)

Dans une étude récente, menée aux États-Unis, l'incidence de l'HIC dans les PTI est de 0,19 à 0,78 % avec 23 cas observés, soit 6 cas par an sur une période prospective de 4 ans [9]. Cela est compatible avec les résultats rapportés dans des publications antérieures. Dans cette série de 40 cas au total d'HIC chez des enfants âgés de moins de 17 ans, observés entre

1987 et 2000, 18 (45 %) sont survenus à la phase diagnostique du PTI aigu dans la première semaine; pour 10 d'entre eux, l'HIC était le mode de révélation du PTI. Seuls 12 enfants sur 40 (30 %) avaient un PTI évoluant depuis plus de 6 mois. Dans cette étude, une analyse des facteurs de risque d'HIC a été réalisée en comparant ces 40 patients à une série contrôle de 80 patients ayant un PTI aigu (82,5 %) ou chronique (17,5 %) et des plaquettes inférieures à 30 000/mm³. Les facteurs de risque retrouvés sont : un traumatisme crânien précédant l'HIC chez 13 des 40 patients comparés à un seul patient dans la population contrôle et l'existence d'une hématurie macroscopique ou microscopique présente chez 9 des 40 patients alors qu'elle était absente chez tous les patients de la série contrôle. Les traumatismes crâniens avant HIC sont plus fréquents chez les enfants âgés de moins de 3 ans, de manière significative. Ainsi, un traumatisme crânien ou une hématurie, rarement associés, sont présents dans 50 % des cas avec HIC versus 1/80 dans la série témoin. Chez les patients ayant une HIC, le nombre de plaquettes est inférieur à 20 000 dans 90 % des cas et inférieur à 10 000/mm³ dans 75 % des cas. Ces chiffres sont similaires à ceux de la série contrôle. L'HIC a été mortelle dans 25 % des cas (10 sur 40) et 10 autres patients ont présenté des séquelles neurologiques [9].

Helicobacter pilori

L'infection à *Helicobacter pilori* joue-t-elle un rôle dans la pathogenèse du PTI chronique de l'enfant [10]? Une méta-analyse à propos des effets de l'éradication de *Helicobacter pilori* dans les cas de PTI chronique de l'adulte rapporte un taux de réponse complète de 20 % et un taux de réponse globale de 35 % [11]. Chez l'enfant, les résultats sont beaucoup plus contrastés et font débat [10, 12]. Bien que l'association entre l'existence d'un PTI chronique et une infection à *Helicobacter pilori* ne soit pas encore certaine, la recherche de cette infection et son éradication en cas de positivité semblent une attitude appropriée également chez l'enfant.

Traitements et évolution

La majorité des PTI chroniques de l'enfant ne requièrent aucun traitement de fond, en particulier en l'absence de tout syndrome hémorragique ou si celui-ci est mineur, c'est-à-dire en l'absence d'hémorragie muqueuse ou d'un score de Buchanan inférieur ou égal à 2 (**tableau I**) [13]. L'inspection quotidienne par les parents du tissu cutané et de la cavité buccale, afin de dépister d'éventuels signes hémorragiques, doit être encouragée chez les jeunes enfants.

Grade	Sévérité du saignement	Description
0	Aucun	Aucun signe
1	Mineur	Peau : ≤ 100 pétéchies ou ≤ 5 ecchymoses (3 cm de diamètre) Muqueuses : normales
2	Moyen/peu sévère	Peau : ≥ 100 pétéchies ou > 5 ecchymoses (> 3 cm de diamètre) Muqueuses : normales
3	Modéré	Muqueuses : saignement des muqueuses (épistaxis, bulles intrabuccales, saignement intestin, hématuries, métrorragies...)
4	Sévère	Saignement des muqueuses nécessitant un geste ou suspicion hémorragie interne
5	Mettant en jeu le pronostic vital	Hémorragie intracrânienne ou hémorragie interne mettant en jeu le pronostic vital

TABEAU I : Score de Buchanan.

E.P.U. DE L'HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

En cas d'exacerbation d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, il peut être proposé une corticothérapie de courte durée, soit à faible dose dans un objectif d'effet protecteur vasculaire (0,5 mg à 1 mg/kg/jour de prednisone pendant 5 jours), soit à forte dose (4 mg/kg/jour de prednisone pendant 4 jours ou dexaméthasone) ou une perfusion unique ou répétée d'immunoglobulines intraveineuses (0,8 à 1 g/kg/injection) [14].

En cas de syndrome hémorragique permanent ou fréquent, ou d'altération nette de la qualité de vie, peuvent se discuter une splénectomie ou un autre traitement médicamenteux. Il faut néanmoins rappeler l'évolution spontanée toujours possible vers la guérison, parfois après plusieurs années d'évolution. Reid avait publié en 1995 une série de 85 enfants présentant un PTI évoluant depuis plus de 6 mois, chez lesquels il avait évalué le taux de guérison spontanée au fil des ans, qui était de 61 % après 15 ans d'évolution dont 4 cas de rémission complète spontanée survenue plus de 10 ans après le diagnostic de PTI [15]. Ces données ont été confirmées dans une revue rétrospective de 62 patients ayant présenté une rémission spontanée complète ou partielle avec un taux de rémission spontanée 4 ans après le diagnostic de 54 % [16]. Plus récemment, Bansal *et al.* ont rapporté un taux prédictif de rémission de 30 % à 5 ans et 44 % à 10 ans avec un impact significativement favorable du sexe féminin et d'un âge inférieur à 8 ans [17].

La splénectomie reste le traitement de référence des PTI chroniques symptomatiques si l'âge de l'enfant le permet [18, 19]. En 2007, a été rapportée une série de 134 enfants splénectomisés, colligés dans l'*Intercontinental Childhood ITP Study Group* [20]. L'âge médian au diagnostic de PTI était de 9,5 ans (1,1 à 17,6 ans) et celui au moment de la splénectomie était de 11,8 ans (2,7 à 20,7 ans). Parmi les 134 patients, 90 avaient un PTI chronique évoluant

depuis plus d'un an. Une rémission complète (plaquettes > 150 000/mm³) dans les trois mois post-splénectomie a été observée chez 113/134 patients (86 %) et une réponse partielle (plaquettes > 50 000/mm³) chez 12 patients (9 %). Parmi les répondeurs, 80 % restaient en rémission un an après la splénectomie.

Dans une étude rétrospective nationale conduite par le CEREVANCE, 78 enfants âgés de moins de 18 ans ont été splénectomisés pour un PTI entre janvier 2000 et août 2009. L'âge médian au diagnostic était de 9,4 ans et l'âge médian au moment de la splénectomie de 12,5 ans (3,5 à 17,4). La durée médiane d'évolution du PTI avant splénectomie était de 26 mois (1 à 162). Le PTI était chronique chez 62 sur 78 patients. Chez ces 62 patients, un mois après la splénectomie, 83 % étaient en rémission complète. Avec un suivi médian après splénectomie de 41 mois, 85 % des enfants étaient en rémission complète et 75 % sans traitement ni poussée depuis plus d'un an [21].

Il est difficile de mettre en évidence des facteurs cliniques ou thérapeutiques reproductibles prédictifs de la réponse à la splénectomie. À l'inverse, le site de destruction plaquettaire des plaquettes marquées à l'indium en autotransfusion est prédictible du succès de la splénectomie [22]. Cela a été récemment confirmé dans une étude rétrospective concernant 272 patients, adultes et enfants, dont 91 ont été splénectomisés. Parmi les 71 patients ayant une séquestration splénique exclusive ou prédominante, une réponse complète a été observée dans 87 % des cas. Pour les 20 patients ayant une séquestration hépatique ou hépato-splénique, le taux de réponse est de 35 % [23].

De nombreux agents médicamenteux ont été utilisés dans le traitement des PTI symptomatiques, persistants ou chroniques (**tableau II**). En France, les plus utilisés sont les immunoglobulines

polyvalentes, les corticoïdes, le rituximab, l'hydroxychloroquine, la vinblastine, l'azathioprine et le mycophénolate (données CEREVANCE).

Le traitement par dexaméthasone à haute dose chez l'adulte (40 mg/jour pendant 4 jours chaque mois pendant 6 mois) a été rapporté pour la première fois par Andersen en 1994. Plusieurs études ont été réalisées chez l'enfant, mais dans des séries de moins de 20 patients [24, 25]. La dexaméthasone était donnée à la dose de 20 mg/m²/jour en 2 prises pendant 4 jours chaque mois pendant 6 mois. Le taux de réponse complète ou partielle à l'issue de la 6^e cure est de l'ordre de 30 à 35 %.

L'efficacité potentielle des poisons du fuseau a été rapportée, dans de rares séries de patients, plutôt chez l'adulte que chez l'enfant. Dans une étude monocentrique portant sur 17 enfants ayant un PTI réfractaire, dont 4 avec une durée d'évolution supérieure à 12 mois, traités par vinblastine, une réponse initiale a été observée dans 12 cas dont 11 après la première injection. La réponse s'est maintenue chez 9 patients dont 4 recevaient des médicaments associés [26].

L'azathioprine, médicament ayant l'AMM dans le PTI chronique de l'en-

Dexaméthasone
Prednisone
Immunoglobulines IV
Immunoglobulines polyvalentes anti-D
Vinca-alcaloïdes
Ciclosporine
Azathioprine
Mycophénolate
Danazol
Hydroxychloroquine
Colchicine
Dapsone
Rituximab
Agents stimulant la thrombopoïèse

TABEAU II : Médicaments utilisés dans les PTI chroniques de l'enfant (données CEREVANCE).

fant, donne des résultats intéressants, a priori supérieurs à ceux du mycophénolate, dont l'évaluation est en cours au sein du CEREVANCE.

Le rituximab est un médicament d'utilisation beaucoup plus récente qui a démontré son intérêt dans le PTI chronique de l'adulte avec environ 60 % de réponses dont les 2/3 de réponses complètes [27]. A deux ans de recul, un tiers des patients garde une numération plaquettaire supérieure à 50 000/mm³. Chez l'enfant, l'analyse de 14 études regroupant 323 patients montre un taux de réponse au-dessus de 100 000 plaquettes de 39 % et au-dessus de 30 000 plaquettes de 68 % avec une durée médiane de réponse de 12,8 mois [28]. Le taux de réponse persistante à 5 ans serait de 26 %, avec peu ou pas de rechutes au-delà de 2 ans après le traitement [27]. Des études randomisées sont indispensables pour confirmer l'intérêt potentiel du rituximab, d'autant plus que les risques de toxicité ne sont pas négligeables [28].

De nouveaux médicaments sont capables d'activer le récepteur de la thrombopoïétine et ont pour objectif de stimuler la thrombopoïèse. Il s'agit du romiplostim (Nplate) administré par voie sous-cutanée hebdomadaire et de l'eltrombopag (Revolade) pris par voie orale quotidienne. Ils ont démontré leur efficacité chez l'adulte dans 60 à 70 % des cas, mais celle-ci ne se maintient pas dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement. Le romiplostim a fait l'objet de deux études publiées, randomisées, chez l'enfant [29, 30]. Dans la plus récente, 17 enfants ont reçu le traitement par voie sous-cutanée hebdomadaire avec un nombre de plaquettes supérieur à 50 000/mm³ observé chez 15/17 enfants pour une posologie moyenne de 5 µg/kg/injection. Le traitement a été bien toléré, l'évolution à moyen terme n'a pas été rapportée. L'eltrombopag est en cours d'étude de phase I/II chez l'enfant. La place de ces nouveaux agents reste à définir chez l'enfant.

■ Suivi, surveillance et recommandations

Les recommandations concernant le suivi et les mesures d'accompagnement pour les enfants ayant un PTI chronique ont été établies par un groupe d'experts de la Société d'hématologie et d'immunologie pédiatrique (SHIP) ainsi qu'une lettre d'information pour les parents. Elles sont disponibles dans la rubrique "Recommandations, bonnes pratiques" sur le site de la Société française de pédiatrie (<http://www.sfpediatricie.com>) ou sur le site du CEREVANCE (www.cerevance.org).

La surveillance de ces enfants est avant tout clinique et doit formellement éviter les bilans sanguins itératifs et répétés. Les vaccinations sont classiquement contre-indiquées tant que le PTI est évolutif et dans l'année qui suit sa guérison. Si nécessaire, il faudra évaluer au cas par cas les risques (aggravation de la thrombopénie) et les bénéfices d'un vaccin donné. Un dosage des anticorps vaccinaux peut aider à la décision. Des recommandations sont accessibles sur le site <http://www.sfpediatricie.com>, dans la rubrique "Documents utiles CEREVANCE, PTI ou AHAI vaccinations".

■ Conclusion

L'approche thérapeutique dans les PTI chroniques de l'enfant bénéficiera dans les années à venir du développement des connaissances nouvelles, en France, dans le cadre du CEREVANCE, avec une évaluation rigoureuse des pratiques, de l'équilibre bénéfice/risque des traitements reçus et de la qualité de vie de ces enfants.

Bibliographie

1. RODEGHIERO F, STASI R, GERNSHEIMER T *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*, 2009; 113: 2386-2393.
2. TERRELL DR, BEEBE LA, VESELY SK *et al.* The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol*, 2010; 85: 174-180.
3. YONG M, SCHOONEN WM, LI L *et al.* Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*, 2010; 149: 855-864.
4. IMBACH P, KÜHNE T, MÜLLER D *et al.* Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer*, 2006; 46: 351-356.
5. DONATO H, PICON A, MARTINEZ M *et al.* Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer*, 2009; 52: 491-496.
6. KÜHNE T, BUCHANAN GR, ZIMMERMAN S *et al.* A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*, 2003; 143: 605-608.
7. SANDOVAL C, VISINTAINER P, OZKAYNAK MF *et al.* Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*, 2004; 42: 109-112.
8. LEVERGER G, PETIT A, FASOLA S *et al.* Les thrombopénies génétiques. *Arch Pediatr*, 2010; 17: 1185-1191.
9. PSAILA B, PETROVIC A, PAGE LK *et al.* Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood*, 2009; 114: 4777-4783.
10. MAGHBOOL M, SHAHRIARI M, KARIMI M. Does *Helicobacter pylori* play a role in the pathogenesis of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura? *Pediatr Rep*, 2009; 1: e2.
11. STASI R, SARPATWARI A, SEGAL JB *et al.* Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*, 2009; 113: 1231-1240.
12. PACIFICO L, ANANIA C, OSBORN JF *et al.* Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol*, 2010; 16: 5181-5194.
13. BUCHANAN GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003; 25: S42-S46.
14. BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GENERAL HAEMATOLOGY TASK FORCE. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*, 2003; 120: 574-596.
15. REID MM. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment, and outcome. *Arch Dis Child*, 1995; 72: 125-128.
16. JAYABOSE S, LEVENDOGLU-TUGAL O, OZKAYNAK MF *et al.* Long-term outcome of chronic

E.P.U. DE L'HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

- idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004; 26: 724-726.
17. BANSAL D, BHAMARE TA, TREHAN A *et al*. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54: 403-407.
 18. NEUNERT C, LIM W, CROWTHER M *et al*. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 2011; 117: 4190-4207.
 19. PROVAN D, STASI R, NEWLAND AC *et al*. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*, 2010; 115: 168-186.
 20. KUHNE T, BLANCHETTE V, BUCHANAN GR *et al*. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2007; 49: 829-834.
 21. SANTIAGO R, ALADJIDI N, GODARD SEBILLOTTE C *et al*. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant: la place de la splénectomie. *Arch Pediatr*, 2010; 17: 9.
 22. NAJEAN Y, RAIN JD, BILLOTEY C. The site of destruction of autologous 111 In-labelled platelets and the efficiency of splenectomy in children and adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: a study of 578 patients with 268 splenectomies. *Br J Haematol*, 1997; 97: 547-550.
 23. SARPATWARI A, PROVAN D, ERQOU S *et al*. Autologous 111 In-labelled platelet sequestration studies in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) prior to splenectomy: a report from the United Kingdom ITP Registry. *Br J Haematol*, 2010; 151: 477-487.
 24. BORGNA-PIGNATTI C, RUGOLOTTI S, NOBILI B *et al*. A trial of high-dose dexamethasone therapy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr*, 1997; 130: 13-16.
 25. KUHNE T, FREEDMAN J, SEMPLE JW *et al*. Platelet and immune responses to oral cyclic dexamethasone therapy in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*, 1997; 130: 17-24.
 26. FRESNEAU B, PETIT A, COURCOUX MF *et al*. Vinblastine in the treatment of children and adolescents with refractory immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*, 2011; 86: 785-787.
 27. PATEL VL, MAHEVAS M, LEE SY *et al*. Outcomes 5 years after response to Rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*, 2012; 119: 5 989-5 995.
 28. LIANG Y, ZHANG L, GAO J *et al*. Rituximab for Children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PLoS one*, 2012; 7: e36698.
 29. ELALFY MS, ABDELMAKSOUDD AA, ELTONBARY KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*, 2011; 90: 1 341-1 344.
 30. BUSSEL JB, BUCHANAN GR, NUGENT DJ *et al*. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood*, 2011; 118: 28-36.

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