

Obstétrique

Marqueurs de la prééclampsie : mise au point

RÉSUMÉ : La prééclampsie est une affection protéiforme dont le déterminisme est multifactoriel et mal connu. Depuis plus d'une décennie, des avancées significatives ont néanmoins été faites dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui la sous-tendent. Le dysfonctionnement placentaire qui joue un rôle central dans la maladie est associé à des anomalies des facteurs pro- et anti-angiogéniques en particulier PIGF et sFlt-1. Ces facteurs responsables de l'homéostasie de l'endothélium vasculaire ont des concentrations qui évoluent anormalement plusieurs semaines avant la survenue des anomalies clinico-biologiques habituelles. Le dosage de ces biomarqueurs peut ainsi apporter une aide concrète pour le clinicien en cas de suspicion diagnostique et peut-être, à l'avenir, dans le dépistage précoce de l'affection.



C. HUISSOUD

Maternité de la Croix-Rousse,
Service de Gynécologie-Obstétrique,
LYON;
Université Claude-Bernard Lyon 1.

La prééclampsie est une affection spécifique de la grossesse dont la physiopathologie est complexe. Sa prévalence est estimée entre 2 et 8 % des grossesses dans le monde [1]. En France, nous ne disposons pas de chiffre précis sur ce point, mais elle est probablement proche de 2 à 3 %. Surtout, la prééclampsie constitue un enjeu majeur de santé publique car elle est la première cause de morbi-mortalité fœtale et maternelle réunies.

Des évolutions récentes ont conduit à réviser la définition de la prééclampsie. Si la survenue après 20 SA d'une HTA > 140/90 mmHg et d'une protéinurie > 300 mg/24 h demeure suffisante pour poser le diagnostic, cette définition stricte ne permet pas pour autant de couvrir l'ensemble du spectre des manifestations clinico-biologiques de la pathologie. Désormais, selon les sociétés savantes américaines, la présence d'une protéinurie anormale n'est plus indispensable pour retenir le diagnostic s'il existe d'autres signes évocateurs de l'affection (*tableau I*). Cette nouvelle définition per-

Pathologie maternelle apparaissant après 20 SA associant HTA et protéinurie définie par :

- une valeur $\geq 0,3$ g/24 h ;
- un ratio protéinurie/créatininurie sur miction > 0,3 (chaque paramètre étant mesuré en mg/dL).

Pathologie maternelle associant HTA et des signes d'insuffisance organique maternelle d'apparition récente après 20 SA même sans protéinurie significative :

- thrombopénie < 100 000/mm³
et/ou
- atteinte rénale ou hépatique
et/ou
- OAP
et/ou
- atteinte neurologique ou visuelle.

Tableau I : Définition de la prééclampsie selon les sociétés savantes américaines (ACOG, SOGC).

met de prendre en compte le pléiomorphisme de la maladie et souligne surtout les difficultés diagnostiques qui peuvent être rencontrées dans la pratique clinique.

Les 15 dernières années ont vu émerger le rôle des facteurs pro- et anti-

Obstétrique

angiogéniques, en particulier le *Placental Growth Factor* (PlGF) et son récepteur sFlt-1, dans la pathogenèse et l'identification de la prééclampsie. L'objectif de cet article est de synthétiser les connaissances actuelles élémentaires sur le potentiel de ces facteurs comme biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs de la prééclampsie.

Physiopathologie

Le placenta est amarré à la décidue par les villosités d'ancrage. Dans des conditions normales, les cellules cytotrophoblastiques de ces villosités envahissent la décidue. En arrivant au contact des artères spiralées déciduales, les cellules trophoblastiques vont induire des modifications locales conduisant à une baisse du tonus vasculaire de ces artères et favoriser l'afflux sanguin dans la chambre intervillueuse. Deux mécanismes principaux président à cette vasodilatation [2] :

>>> Une modification de l'endothélium vasculaire des artères spiralées : une partie des cellules cytotrophoblastiques pénètrent la paroi vasculaire distale des artères spiralées déciduales où elles vont remplacer les cellules endothéliales maternelles dont elles exprimeront le phénotype. Ces modifications endothéliales des artères spiralées conduisent à une diminution des cellules myoépithéliales vasoconstrictrices de la paroi générant une baisse du tonus vasculaire.

>>> Une réaction immunitaire maternelle locale : une autre partie des cellules cytotrophoblastiques infiltrées dans la décidue entre en contact avec les cellules immunitaires maternelles (cellules NK et macrophages maternels). Ces cellules immunitaires vont favoriser l'envahissement en profondeur des cellules trophoblastiques en induisant une tolérance immunitaire à leur rencontre. Le remaniement endothélial puis la vasodilatation des artères spiralées induite seront d'autant plus marqués que l'envahisse-

ment des cellules trophoblastiques sera profond dans la décidue, allant même jusqu'au myomètre sous-épithélial.

Dans la prééclampsie, l'envahissement décidual par les cellules cytotrophoblastiques est insuffisant et ne permet pas la transformation endothéliale des artères spiralées indispensable à l'adaptation des flux vasculaires. Dans ces conditions, un dysfonctionnement placentaire survient, altérant les échanges vasculaires et favorisant les lésions villositaires, sources de RCIU (retard de croissance intra-utérin) et de décollements placentaires.

Ce dysfonctionnement placentaire et l'hypoxie génèrent un déséquilibre local puis systémique des facteurs régulateurs de l'angiogenèse qui jouent un rôle crucial dans l'homéostasie vasculaire placentaire et systémique. Les deux principales molécules utilisées actuellement en biologie clinique et impliquées dans l'équilibre de l'angiogenèse placentaire et la physiopathologie de la prééclampsie sont PlGF et sFlt-1.

PlGF est l'un des principaux facteurs angiogéniques produits par le trophoblaste. Il appartient à la famille du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). PlGF a une action médiée par un récepteur membranaire mFlt-1 (ou VEGFR-1). mFlt-1 est un récepteur à tyrosine kinase impliqué dans la migration des cellules endothéliales et, dans une moindre mesure, dans leur prolifération [3]. En cas d'hypoxie placentaire, ce récepteur membranaire est clivé pour être libéré dans la circulation maternelle sous forme soluble. Ce récepteur solubilisé, sFlt-1, peut fixer le PlGF circulant et constituer un complexe inhibant l'action activatrice de PlGF sur le récepteur membranaire mFlt-1 des cellules endothéliales. sFlt-1 a donc une activité anti-angiogénique en inhibant l'action pro-angiogénique de PlGF (*fig. 1*).

Le déséquilibre des facteurs anti- et pro-angiogéniques (ratio des concentrations sFlt-1/PlGF dans le sang maternel) est en partie responsable des manifestations cliniques associées à la prééclampsie.

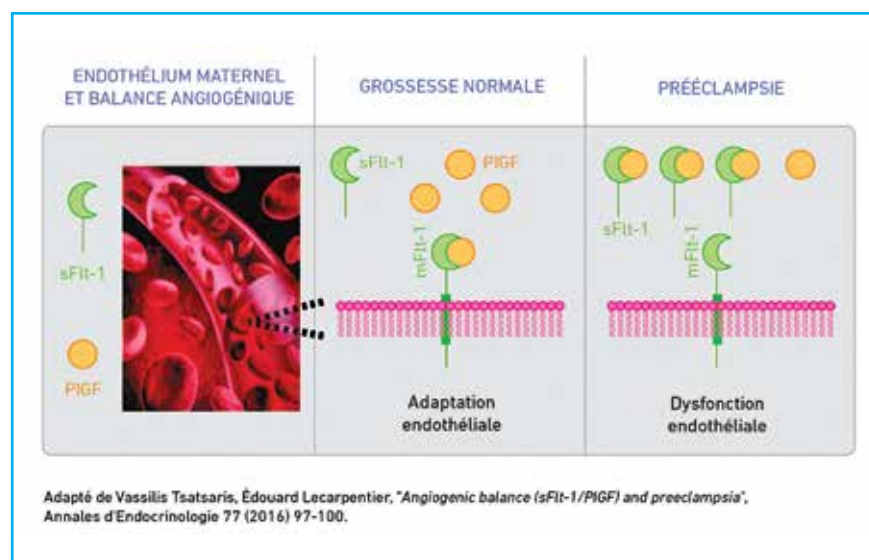


Fig. 1 : Action de PlGF sur le récepteur membranaire endothélial. PlGF est le principal facteur angiogénique produit par le trophoblaste. Il agit en se fixant sur les récepteurs membranaires endothéliaux (mFlt-1) et concourt ainsi au bon fonctionnement de l'endothélium vasculaire et à son adaptation nécessaire au déroulement de la grossesse. La forme soluble de ce récepteur (sFlt-1), induite par l'hypoxie locale, fixe le PlGF circulant. Le complexe ainsi formé ne peut plus interagir avec le récepteur mFlt-1 et inhibe son effet sur les cellules endothéliales ; sFlt-1 a donc une action anti-angiogénique.

sie, en particulier dans les formes sévères et précoces [4]. Le déséquilibre du ratio sFlt-1/PlGF survient donc en amont des manifestations cliniques et peut être observé plus d'un mois avant l'apparition des premiers symptômes [5].

Intérêt diagnostique des biomarqueurs

La prééclampsie est une affection protéiforme au cours de laquelle l'hypertension, l'albuminurie et les complications peuvent survenir de manière asynchrone, rendant le diagnostic et l'évaluation pronostique parfois difficiles. En France, la dernière enquête nationale confidentielle sur la mortalité maternelle conduite par l'Inserm révèle qu'entre 2010 et 2012 plus de 75 % des patientes avaient reçu des soins suboptimaux [6]. L'enquête conduite au Royaume-Uni (CMACE report: *Confidential Inquiries into Maternal deaths*) dans des conditions similaires a montré des soins insuffisants ou inadaptés dans plus de 90 % des décès maternels [7]. Surtout, la majorité des complications graves surviennent chez des femmes pour lesquelles le diagnostic n'a pas été correctement établi, notamment parce qu'elles ne présentaient pas le tableau typique initial associant hypertension artérielle (HTA) et albuminurie ou parce qu'elles n'avaient pas de facteur de risque [8, 9].

Par conséquent, la réalisation d'un diagnostic précoce chez des patientes présentant des symptômes ou des anomalies biologiques suggérant la survenue imminente d'une prééclampsie ou des complications sévères pourrait potentiellement améliorer l'issue de ces grossesses en favorisant une meilleure prise en charge [10]. À l'inverse, des femmes avec les mêmes manifestations ne développeront aucune complication et seront parfois hospitalisées inutilement [11].

L'étude PROGNOSIS a récemment établi que le ratio sFlt-1/PlGF pourrait être

utile pour aider le clinicien à évaluer le risque de survenue réelle d'une prééclampsie chez des patientes dont le tableau est incertain [12]. Dans ce travail prospectif multicentrique et observationnel, la prééclampsie était définie par l'association d'une HTA > 140/90 mmHg et d'une albuminurie significative (> 300 mg/24h ou mesure équivalente) survenant après 20 SA. Aucune patiente à l'inclusion n'avait de prééclampsie mais uniquement des signes cliniques ou biologiques – entre 24 et 36 SA + 6 j – conduisant à la suspicion de l'affection (par exemple, céphalées, troubles visuels, œdèmes, apparition récente d'une HTA ou d'une protéinurie, augmentation d'une HTA préexistante, thrombopénie, cytolysé hépatique). Un ratio sFlt-1/PlGF $\leq$ 38 avait une valeur prédictive négative (VPN) de 99,3 % (IC 95 % : 97,9-99,9) pour le risque de prééclampsie, d'éclampsie ou de HELLP syndrome à 1 semaine. La VPN restait élevée à 2 (97,9 %), 3 (95,7 %) et 4 semaines (94,3 %) après le test. La valeur prédictive positive (VPP) d'un ratio sFlt-1/PlGF > 38 pour la survenue d'une prééclampsie dans les 4 semaines suivantes était de 36,7 % (IC 95 % : 28,4 %-45,7 %), avec une sensibilité de 66,2 % (IC 95 % : 54,0-77,0) et une spécificité de 83,1 % (IC 95 % : 79,4-86,3) [13].

Le rapport sFlt-1/PlGF est également utile pour établir un diagnostic précis de prééclampsie au cours de laquelle il augmente avec une très haute spécificité : avant 34 SA un ratio > 85 a une spécificité de 99,5 % (IC 95 % : 97,7-100) et après 34 SA un ratio > 110 a une spécificité de 95,5 % (IC 95 % : 92,9-100) [13]. À l'inverse, chez les patientes hypertendues chroniques ou avec une HTA gestationnelle isolée avant 34 SA, le ratio n'augmente pas significativement par rapport aux femmes enceintes normotendues puisqu'il reste < 85 dans 95 % des cas. Après 34 SA, il existe une augmentation significative du ratio chez les femmes enceintes hypertendues même sans prééclampsie mais il reste < 110 dans plus

de 90 % des cas. Ces données montrent que le rapport sFlt-1/PlGF est particulièrement intéressant pour le diagnostic différentiel des troubles hypertensifs de la grossesse, en particulier pour le diagnostic de prééclampsie surajoutée avant 34 SA [14].

Intérêt pronostique des biomarqueurs en cas de prééclampsie avérée

Des algorithmes pronostiques intégrant des données clinico-biologiques classiques ont été développés dans la prééclampsie (*Preeclampsia Integrated Estimate of Risk*, PIERS, calculateur disponible : <https://pre-empt.bcchr.ca/fullpiers-calculator-three-languages>) [15]. Cependant, ils sont peu utiles en pratique clinique (prédiction de l'évolution sur une période courte uniquement et modèle non déterministe de l'issue fœtale/néonatale). En outre, ces modèles prédictifs souffrent encore d'un manque réel de validation externe et il apparaît souhaitable d'attendre l'intégration des biomarqueurs de l'angiogenèse pour les mettre en œuvre en pratique dans l'objectif de poursuivre la grossesse dans de bonnes conditions de sécurité.

Le ratio sFlt-1/PlGF pourrait être un outil plus discriminant et plus simple d'utilisation que ces algorithmes. Dans une étude comparant des prééclampsies avec un ratio < 85 à des prééclampsies avec une forte activité anti-angiogénique, ratio > 85, Rana *et al.* ont observé des différences d'évolution très significatives, en particulier avant 34 SA. Dans le groupe de femmes (n = 46) où le ratio était < 85 il n'y a eu aucune complication sévère alors qu'elles sont survenues dans 27 cas (53 %) dans le groupe où le ratio était > 85 (critère composite de morbi-mortalité materno-fœtale) [16]. D'autres études ont corroboré ces résultats en montrant que des ratios élevés et une cinétique d'augmentation rapide étaient associés à une évolution défavorable [14, 17, 18]. Néanmoins, des études interventionnelles sont nécessaires pour préciser la

Obstétrique

POINTS FORTS

- La prééclampsie est la conséquence d'une atteinte de l'endothélium vasculaire local puis systémique en particulier dans les formes précoces, avant 34 SA.
- Dans une grossesse normale, il existe un équilibre dans le sang maternel entre le facteur angiogénique endothélial PlGF et le facteur anti-angiogénique sFlt-1.
- Dans la prééclampsie, surtout avant 34 SA, PlGF est abaissé et sFlt-1 augmenté, conduisant à une augmentation du ratio sFlt-1/PlGF.
- Le ratio sFlt-1/PlGF aide au diagnostic de prééclampsie en cas de suspicion clinique.
- Le dosage de PlGF améliore le dépistage de la prééclampsie mais la place des tests de dépistage intégrant PlGF doit être précisée.

stratégie à adopter en intégrant les données cliniques et les résultats biologiques.

Dépistage de la prééclampsie et biomarqueurs

Plusieurs études ont montré que le PlGF est un biomarqueur précoce de la prééclampsie. Son taux est déjà abaissé à la fin du 1^{er} trimestre chez les patientes qui développeront une prééclampsie par rapport à des témoins sans prééclampsie [5]. À l'inverse, le taux de sFlt-1 n'est pas significativement différent à ce terme de la grossesse entre les deux groupes. sFlt-1 n'a donc pas d'intérêt dans le dépistage de la prééclampsie au 1^{er} trimestre.

La prééclampsie étant une affection multifactorielle, le recours à des biomarqueurs seuls est peu performant ; c'est la raison pour laquelle les modèles testés incluent plutôt une combinaison de paramètres pour permettre un dépistage optimal.

L'étude princeps de Poon *et al.* a montré qu'un algorithme intégrant des paramètres anamnestiques et biophysiques

(pression artérielle aux deux bras et Doppler utérins) couplés aux dosages de la PAPP-A et de PlGF conduisait à une détection de 93 % des prééclampsies précoces (c'est-à-dire nécessitant un accouchement avant 34 SA) pour un taux de faux positifs de 5 % [19]. Les taux de détection respectifs de la prééclampsie tardive et de l'hypertension gestationnelle étaient, en revanche, moins bons, respectivement de 36 % et 18 %. D'autres travaux ont suivi et ont montré que les taux de détection étaient en réalité très variables, allant de 46 à 100 % pour la prééclampsie précoce (accouchement avant 34 SA) et de 29 % à 71 % pour les prééclampsies d'apparition tardive [20].

Ces différences pourraient être liées à la grande hétérogénéité des populations étudiées, au recours parfois à l'aspirine dans ces mêmes populations ou à la méthode de construction des algorithmes. L'étude de validité externe des algorithmes prédictifs conduite par Oliveira *et al.*, incluant jusqu'à 2972 patientes au 1^{er} trimestre, a confirmé l'hétérogénéité des résultats. Dans ce travail, la prévalence de la prééclampsie précoce était de 1 % environ et celle de la prééclampsie

tardive proche de 4,5 %, donc similaires à celle des estimations françaises. L'algorithme le plus performant pour prédire la prééclampsie précoce atteignait un taux de détection de 80 % mais avec 10 % de taux de faux positifs. Les cinq autres algorithmes avaient des taux de détection beaucoup plus décevants, variant de 29 à 53 % pour les prééclampsies précoces et de 18 à 31 % pour les prééclampsies tardives. En écartant les patientes sous aspirine, initiée dès le 1^{er} trimestre, les taux de détection passaient de 40 à 83 % et de 65 à 82 % respectivement pour la prééclampsie précoce et tardive [20].

L'impact des différents paramètres sur le taux de détection de la prééclampsie a été analysé dans une étude conduite par Nicolaides *et al.* afin d'évaluer la plus-value des biomarqueurs. Le taux de détection de la prééclampsie avant 37 SA était de 59 % à partir de la pression artérielle moyenne seule, de 60 % avec les Doppler utérins seuls et de 65 % en utilisant uniquement PlGF. La combinaison des trois marqueurs était la plus performante avec un taux de détection de 75 % (IC 95 % : 62-85 pour 10 % de faux positifs) et de 61 % (IC 95 % : 47-73 pour 5 % de faux positifs) passant même à 80 % (IC 95 % : 67-89 avec 10 % de faux positifs) et à 66 % (IC 95 % : 53-78 avec 5 % de faux positifs) en intégrant le dosage de la PAPP-A [21]. L'impact médical et économique d'un tel dépistage dépend notamment des mesures conduites après le test (prise en charge de la patiente, traitements préventifs). Il n'y a pas actuellement d'étude parfaitement transposable en France sur ce sujet.

Un essai interventionnel récent a néanmoins évalué l'effet de l'aspirine (150 mg/j) chez des patientes préalablement dépistées au 1^{er} trimestre par un algorithme intégrant PlGF (étude ASPRE) [22]. Parmi les 26 941 patientes recrutées, 11 % (n = 2971) avaient un risque de prééclampsie > 1 %. Après exclusions, 1 776 patientes ont finalement été randomisées pour recevoir

de l'aspirine ou un placebo. Le taux de détection de la prééclampsie précoce était de 77 % avec 9 % de faux positifs. Le taux significativement global de prééclampsie n'était pas diminué (6,6 % vs 7,2 %) dans le groupe aspirine par rapport au groupe contrôle. En revanche, les auteurs rapportent une diminution significative du taux de prééclampsie avant 37 SA, 13 patientes dans le groupe aspirine *versus* 35 dans le groupe placebo (1,6 % vs 4,3 % ; OR 0,35 ; IC 95 % : 0,20-0,74) mais sans impact significatif sur la morbidité néonatale. L'impact de cette grande étude est pour l'instant considérablement limité par l'absence d'informations sur l'issue des grossesses des femmes dont le dépistage initial était négatif.

Conclusion

Les données actuelles montrent que le ratio sFlt-1/PlGF peut aider au diagnostic positif et différentiel dans les suspicions de prééclampsie ou de prééclampsie surajoutée. L'utilisation en pratique de ces biomarqueurs requiert néanmoins une certaine prudence, notamment parce que les calculs de seuils ont été établis à partir de populations sélectionnées d'une part (par exemple, singleton, pas de RCIU sévères) et que, d'autre part, ils sont issus d'études observationnelles uniquement sans évaluation d'une intervention. Des essais interventionnels pragmatiques doivent donc être entrepris dans ce sens pour évaluer l'intégration de ces biomarqueurs à l'échelon d'une population ou d'un réseau de soins.

La place du dépistage de la prééclampsie reposant sur PlGF ± PAPP-A doit être précisée par des études de validation externe et des études interventionnelles complémentaires comportant, en particulier, un volet médico-économique.

BIBLIOGRAPHIE

1. STEEGERS EA, VON DADELSZEN P, DUVEKOT JJ *et al.* Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010;376:631-644.

2. REDMAN CW, SARGENT IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005;308:1592-1594.
3. HAGMANN H, THADHANI R, BENZING T *et al.* The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem*, 2012;58: 837-845.
4. MAYNARD SE, MIN JY, MERCHAN J *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 2003;111:649-658.
5. LEVINE RJ, MAYNARD SE, QIAN C *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*, 2004;350:672-683.
6. INSERM SPF. Les morts maternelles en France 2010-2012 : mieux comprendre pour mieux prévenir. 5^e rapport de l'Enquête Nationale Confidentielle sur les Morts Maternelles (ENCMM). Rapport INSERM 2017.
7. CANTWELL R, CLUTTON-BROCK T, COOPER G *et al.* Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*, 2011;118 Suppl 1:1-203.
8. ACOG. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013;122:1122-1131.
9. SHENNAN AH, REDMAN C, COOPER C *et al.* Are most maternal deaths from pre-eclampsia avoidable? *Lancet*, 2012;379:1686-1687.
10. BROWN MA, LINDHEIMER MD, DE SWIET M *et al.* The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*, 2001;20:IX-XIV.
11. ZHANG J, KLEBANOFF MA, ROBERTS JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2001;97:261-267.
12. ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F *et al.* Predictive Value of the sFlt-1 : PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2016;374:13-22.
13. HERRAIZ I, LLURBA E, VERLOHREN S *et al.* Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*, 2017; doi: 10.1159/000477903. [Epub ahead of print]
14. VERLOHREN S, HERRAIZ I, LAPAIRE O *et al.* The sFlt-1/ PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;206:58e1-8.
15. VON DADELSZEN P, PAYNE B, LI J *et al.* Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*, 2011;377:219-227.
16. RANA S, SCHNETTLER WT, POWE C *et al.* Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*, 2013;32:189-201.
17. SCHOOF K, GRITNER U, ENGELS T *et al.* The importance of repeated measurements of the sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Perinat Med*, 2014;42:61-68.
18. TARDIF C, DUMONTET E, CAILLON H *et al.* Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2018;47:17-21.
19. POON LC, KAMETAS NA, MAIZ N *et al.* First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*, 2009;53:812-818.
20. OLIVEIRA N, MAGDER LS, BLITZER MG *et al.* First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014;44:279-285.
21. O'GORMAN N, WRIGHT D, POON LC *et al.* Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017;49:751-755.
22. ROLNIK DL, WRIGHT D, POON LC *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*, 2017;377:613-622.

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