Prise en charge des Fibromes utérins par les alternatives à la laparotomie : Mise au point

Management of uterine fibroids using alternatives to laparotomy: An update

Gbary-Lagaud Eléonore, Effoh N'Drin, Adjoby Roland

Correspondance: Gbary-Lagaud Eléonore, email: eleonoregbarylag@gmail.com

Service de gynécologie obstétrique du CHU d'Angré, université Félix Houphouët Boigny

Résumé:

Contexte : Le fibrome utérin ou myome, est une tumeur bénigne de l'utérus. Il s'agit histologiquement de leiomyome, tumeur bénigne du myomètre la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. Objectif : Faire une mise au point des alternatives thérapeutiques à la laparotomie dans la prise en charge des fibromes utérins Méthode : Une recherche bibliographique à partir des moteurs de recherche Pudmed et Cochrane Library entre 2011 et 2022 a été éffectuée. N'ont été retenues que les publications de langue anglaise et française Résultats : Les alternatives thérapeutiques à la laparotomie peuvent être regroupés en moyens médicamenteux, moyens physiques avec les ultrasons focalisés de haute intensité guidés par résonance magnétique (MRgFUS) et les moyens chirurgicaux dont la voie d'abord V-Notes est la plus innovante et moderne combinant hystérectomie par voie vaginale et coelioscopie. Conclusion: Il existe plusieurs alternatives à la laparotomie pour la prise en charge des fibromes utérins. L'indication du traitement doit être fonction du choix éclairé de la patiente, des habitudes de chaque praticien mais également des possibilités qu'il a à sa disposition, l'objectif thérapeutique des fibromes étant l'amélioration de la qualité de vie de la patiente.

Mots clés : Fibromes, Ménométrorragies, Traitement, Oualité de vie

Introduction

Le fibrome utérin ou myome, est une tumeur bénigne du myomètre. Il s'agit histologiquement du leiomyome, qui touche près de 80% des femmes [1]. Le myome peut se constituer à toute période de la vie génitale de la femme. Les fibromes utérins sont symptomatiques chez 20 à 50% des patientes selon les auteurs [2, 3, 4]. Cette symptomatologie est diverse : dysménorrhées, dyspareunie, pelvialgies, dysurie, trouble de la fertilité, constipation. Mais elle est dominée par les troubles du cycle notamment les ménométrorragies [5]. Ces perturbations sont souvent responsables d'une altération de la qualité de vie des patientes [6]. Parfois les myomes sont asymptomatiques, découverts fortuitement l'échographie qui est par ailleurs l'examen le plus accessible pour leur diagnostic. Ainsi l'indication de

Abstract

Background: Uterine fibroids or myomas are benign tumors of the uterus. Histologically, it is a leiomyoma, the most common benign myometrial tumor in women of childbearing age. Objective: To review therapeutic alternatives to laparotomy in the management of uterine fibroids. Method: A bibliographic search using the Pudmed and Cochrane Library search engines between 2011 and 2022. Only English- and French-language publications were selected. Results: Therapeutic alternatives to laparotomy can be grouped into medicinal means, physical means with magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgFUS) and surgical means, of which the V-Notes approach is the most innovative and modern, combining vaginal hysterectomy and coeliscopy. Conclusion: There are several alternatives to laparotomy for the management of uterine fibroids. The indication for treatment must be based on the patient's informed choice, the habits of each practitioner and the possibilities available to him or her, the therapeutic objective of fibroids being to improve the patient's quality of life.

Key words: Fibroids, Menometrorrhagia, Treatment, Quality of life

prise en charge du fibrome utérin est la gêne que les manifestions cliniques entrainent. Cette prise en charge est fonction de l'âge, de la parité, des signes, de la taille et de l'emplacement des fibromes. La cartographie des myomes a été organisée dans la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) [7]. Aujourd'hui de nouvelles options thérapeutiques et d'autres voies d'abord chirurgicales moins invasives existent et sont de plus en plus accessibles même dans les pays en développement. Nous nous sommes proposé au travers d'une mise au point de parcourir les alternatives thérapeutiques de la prise en charge des fibromes utérins. Cette prise en charge est large et variée : médicamenteuse, physique et chirurgicale avec différentes voies d'abord.

RAMUR. Tome 29 n°3-2024 Page 1

Méthodes La recherche bibliographique a été effectuée à l'aide des bases de données informatiques Pudmed et de la Cochrane Library entre 2011 et 2022. Les mots clés suivants ont été choisis pour une recherche : fibrome, ménométrorragies, alternative à la laparotomie, traitement, qualité de vie. N'ont été retenues que les publications de langue anglaise et française Résultats Moyens médicamenteux (spécifique, adjuvant) : La stratégie thérapeutique repose en première intention sur le traitement médicamenteux [3]. Les moyens médicamenteux peuvent être répartis en spécifique et adjuvant. De manière spécifique, les agonistes de la Gonadotropinreleasing hormone (GnRh) diminuent la production d'æstrogènes. Ils peuvent être administrés à l'approche de la ménopause ou en préopératoire pour diminuer la taille des myomes, faciliter leur énucléation et réduire les pertes sanguines [8]. L'inconvénient avec les agonistes de la GnRh est leur durée limitée d'utilisation car ils déminéralisent les os [9]. L'aromatase est une enzyme qui permet la conversion des androgènes en oestradiol. Ainsi les inhibiteurs de l'aromatase sont des agents pharmacologiques utilisés pour le traitement des myomes. Ils bloquent la croissance des myomes sans les effets secondaires des agonistes de la GnRh [10, 11]. La mifépristone, l'acétate d'ulipristal et l'asoprisnil sont des modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs). Ils ont été étudiés dans la revue cochrane de Murji. Les SPRMs réduisent les signes induits par les myomes notamment les saignements et la douleur avec un gain de 20 points sur une échelle 100 [4]. Cependant le traitement par le SPRMs entraine une modification de l'endomètre. Ce sont des changements bénins et réversibles dès leur arrêt. Ils contribuent à réduire les saignements utérins induits par les myomes, réduisent significativement la taille de ceux-ci et donc améliore la qualité de vie des patientes [12]. Les SERMS (modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes) comme le raloxifène peuvent réduire la croissance des fibromes, mais on ne sait pas s'ils peuvent soulager les symptômes autant que d'autres médicaments. Le dispositif intra utérin au lévonorgestrel (Mirena ®) est le traitement médical le plus efficace pour réduire les ménométrorragies en stabilisant l'endomètre [13]. Il inhibe la croissance de l'endomètre. Les contraceptifs oraux notamment les progestatifs inhibent partiellement la stimulation œstrogénique de la croissance du fibrome utérin et stabilisent l'endomètre. Ils permettent ainsi de réduire les saignements utérins anormaux [13, 14]. Cependant plusieurs études ont montré que les contraceptifs oraux ont un effet à court terme avec au bout du compte le choix d'un traitement chirurgical par les patientes [15]. Le

danazol, un agoniste androgénique, peut inhiber la croissance du fibrome, mais induit de nombreux effets indésirables : prise de poids, acné, hirsutisme, œdème, perte de cheveux, raucité de la voix, bouffées de chaleur, sudation et sécheresse vaginale. Il est ainsi souvent moins bien supporté par les patientes. De manière adjuvante tranéxamique peut être utilisé. C'est antifibrinolytique qui favorise la coagulation et réduit les saignements utérins [16, 17]. L'acide tranxénamique empêche la dégradation de la fibrine par compétition, en bloquant les sites de liaison de la lysine sur le plasminogène pour prévenir la dégradation de la fibrine. L'inconvénient est que l'acide tranxénamique peut entrainer des ischémies et même des nécroses des myomes qui peuvent alors s'infecter par la suite majorant ainsi les douleurs pelviennes. Les anti inflammatoires non stéroïdiens agissent en inhibant l'enzyme cyclooxygénase et diminuant la production de prostaglandines proinflammatoires. De ce fait, ils contribuent à réduire les pertes sanguines et les dysménorrhées [18, 14]. Cependant ils n'ont pas d'effet sur la réduction de la taille du fibrome. D'autres substances sont à l'étude: l'extrait de thé vert, la vitamine D, la cabergoline, la gestrinone et les analogues de la somatostatine [19]. Selon la meilleure qualité des preuves, de l'efficacité thérapeutique confirmée et d'un profil d'effets indésirables plus léger, les antagonistes contemporains de la GnRh (élagolix, relugolix, linzagolix) et le vilaprisan représentent les options de traitement par voie orale préférées pour la prise en charge des fibromes utérins [20]. L'introduction d'antagonistes oraux de la GnRh en association avec une hormonothérapie physiologique à faible dose a démontré une amélioration des saignements menstruels abondants, de la douleur et de la qualité de vie avec préservation de la densité osseuse et une réduction modeste du volume utérin avec peu d'effets secondaires hypogonadiques.

Moyens physiques : L'embolisation des artères utérines (EAU) est une bonne alternative au traitement médical et à la chirurgie. Son attractivité réside dans le fait qu'elle est peu invasive et conservatrice. Elle a été décrite la première fois en 1995 [21]. Le principe est de créer à l'aide d'embole de particule, une ischémie des myomes par l'occlusion de leur artère nourricière, collatérale de l'artère utérine. Les EAU sont efficaces pour réduire la symptomatologie des femmes traitées et améliorer la qualité de vie dans 69 % des cas [22]. C'est une technique fiable qui peut réduire la taille du fibrome jusqu'à 43% avec un taux de conception post embolisation à 16,9% [23]. Il existe néanmoins le risque de syndrome post embolisation : douleur infection, insuffisance ovarienne pelvienne, prématurée et aménorrhée secondaire [21].

L'un des éléments de sa limitation dans les pays en développement est le coût élevé. Les ultrasons focalisés de haute intensité guidés par résonance magnétique (MRgFUS) apparaissent comme une alternative efficace aux options chirurgicales pour le traitement des fibromes symptomatiques. Le MRgFUS est comparable à l'EAU et semble être une option thérapeutique rentable, en particulier chez les femmes âgées [24]. L'ablation des fibromes par radio fréquence utilisant des ultrasons focalisés haute intensité est une nouvelle technique prometteuse mini invasive qui va contribuer à réduire la taille des fibromes, conserver l'utérus et permettre un rétablissement rapide [25]. Il s'agit à l'aide d'une sonde de radiofréquence par voie vaginale ou coeliscopique de dévitaliser et détruire par la chaleur le fibrome. C'est une alternative en cas d'échec du traitement médical ou en cas de refus de la chirurgie. Moyens chirurgicaux La myomectomie en dehors de la voie classique de laparotomie, peut se faire par plusieurs voies : laparoscopique ou hystéroscopique. La myomectomie est une technique chirurgicale qui consiste à l'ablation ses fibromes en conservant l'utérus. C'est une option chirurgicale sûre et efficace avec l'avantage d'une douleur postopératoire amoindrit et d'une récupération plus rapide par rapport à la laparotomie à ciel ouvert pour les femmes qui souhaitent conserver leurs options de fertilité [24]. La voie laparoscopique est adaptée pour des fibromes sous-séreux ou intramuraux classés FIGO 4, 5, 6 de petite taille. Pour les fibromes classés FIGO 0, 1 ou 2 la myomectomie hystéroscopique est plus indiquée. Les fibromes classés FIGO 2 traité par hystéroscopie concerne ceux de petite taille < 3 cm pour éviter de perforer le myomètre. Ainsi la myomectomie par voie hystéroscopique a l'inconvénient de se faire en 2 temps opératoires distant de 2 semaines au moins pour une ablation complète du fibrome. Ce qui par ailleurs peut augmenter le risque anesthésique. L'autre option chirurgicale est l'hystérectomie. C'est l'ablation totale ou partielle de l'utérus. C'est une solution radicale et définitive qu'il faut réserver aux cas extrêmes chez les femmes de plus de 40 ans n'ayant plus de désir de maternité, proche de la ménopause ou ménopausées. L'hystérectomie pour utérus myxomateux peut se faire par laparoscopie. Elle est indiquée pour les utérus myomateux n'excédant pas une taille approximative de 12 semaines d'aménorrhée soit la taille d'une pamplemousse. Pour les gros utérus myomateux ne pouvant être extrait d'une traite par voie vaginale, il faut disposer d'un morcelateur. Celui-ci permet de "brouyer" l'utérus et permettre son extraction plus

facilement par morceaux par un trocard de coelioscopie. Pour les utérus myomateux plus volumineux, une nouvelle technique opératoire a vu le jour aux Etats Unis il s'agit du *V-NOTES* (Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) ou la chirurgie endoscopique transluminale à orifice naturel transvaginal. Cette technique est fiable et sans morbidité supplémentaire par rapport à la laparoscopie [26], c'est une bonne alternative à l'hystérectomie par laparotomie pour des lésions bénignes et donc les fibromes utérins [27]. Elle combine les avantages de l'hystérectomie par voie vaginale et de la cœlioscopie assistée en utilisant le vagin comme voie d'abord et de pose de dispositif d'endoscopie avec le Gelpoint vPath[©] [28]. Elle ne laisse aucune cicatrice, le temps opératoire et le séjour hospitalier sont réduits. La cœlioscopie réalisée à basse pression du pneumopéritoine (8mmHg) permet de diminuer la douleur postopératoire. Elle permet également d'élargir les indications de la voie vaginale en y apportant l'excellente vision apportée par la cœlioscopie, rendant l'intervention plus aisée surtout pour les hystérectomies des volumineux utérus et pour la réalisation de la chirurgie annexielle concomitante [29]. Cependant elle n'est pas indiquée en cas d'abdomen multi cicatriciel à cause du risque qui d'adhérences pelviennes compliquerait l'intervention. Conclusion Cette mise au point des alternatives autres que la laparotomie, nous as permis de passer en revue les différentes méthodes thérapeutiques existantes à ce jour pour la prise en charge des fibromes utérins. Chaque moyen a ses avantages et ses inconvénients. L'indication du traitement doit être fonction du choix éclairé de la patiente, des habitudes de chaque praticien mais également des possibilités qu'il a à sa disposition, l'objectif thérapeutique des fibromes l'amélioration de la qualité de vie de la patiente.

Références

- 1- El Sabeh M, Borahay MA. The Future of Uterine Fibroid Management: a More Preventive and Personalized Paradigm. Reprod Sci. 2021 Nov;28(11):3285-3288. doi: 10.1007/s43032-021-00618-y. Epub 2021 May 18. PMID: 34008153; PMCID: PMC9228730.
- 2- Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can. 2015 Feb;37(2):157-178. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30338-8. PMID: 25767949.
- **3- Haute Autorité de Santé.** Traitements non médicamenteux des fibromes utérins. Fiche pertinence mars 2022 : 1-9.

- 4- Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 26;4(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2. PMID: 28444736; PMCID: PMC6478099.
- 5- Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Nov;131(2):117-22. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.04.051. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26275638.
- 6- Aninye IO, Laitner MH. Uterine Fibroids: Assessing Unmet Needs from Bench to Bedside. J Womens Health (Larchmt). 2021 Aug;30(8):1060-1067. doi: 10.1089/jwh.2021.0280. PMID: 34410867; PMCID: PMC8432600.
- 7- AAGL Advancing **Minimally Invasive** Gynecology Worldwide; Munro MG, Storz K, Abbott JA, Falcone T, Jacobs VR, Muzii L, Tulandi T, Indman P, Istre O, Jacobs VR, Loffer FD, Nezhat CH, Tulandi T. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Management of Hysteroscopic Distending Media: (Replaces Hysteroscopic Fluid Monitoring Guidelines. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2000;7:167-168.). J Minim Invasive Gynecol. 2013 Mar-Apr;20(2):137-48. doi: 10.1016/j.jmig.2012.12.002. 23465255.
- **8- De La Cruz MS, Buchanan EM.** Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2017 Jan 15;95(2):100-107. PMID: 28084714.
- 9- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2020 Apr;149(1):3-9. doi: 10.1002/ijgo.13102. Epub 2020 Feb 17. PMID: 31960950.
- 10- Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, Frank V, Schmidt EH. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. Fertil Steril. 2010 Jan;93(1):192-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.064. Epub 2009 Jan 9. PMID: 19135657.
- 11- Varelas FK, Papanicolaou AN, Vavatsi-Christaki N, Makedos GA, Vlassis GD. The effect of anastrazole on symptomatic uterine leiomyomata. Obstet Gynecol. 2007 Sep;110(3):643-9. doi: 10.1097/01.AOG.0000279151.20878.60. PMID: 17766612.
- 12- Nieman LK, Blocker W, Nansel T, Mahoney S, Reynolds J, Blithe D, Wesley R, Armstrong A. Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled, phase IIb study. Fertil Steril. 2011 Feb;95(2):767-72.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.059. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21055739; PMCID: PMC4180231.
- 13- Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Feb;112(2):126-30. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.08.009. Epub 2010 Nov 19. PMID: 21092958.
- **14- Lewis TD, Malik M, Britten J, San Pablo AM,** Catherino WH. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. Biomed Res Int. 2018 Jan 28;2018:2414609. doi: 10.1155/2018/2414609. PMID: 29780819; PMCID: PMC5893007.
- 15- Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003855. doi: 10.1002/14651858.CD003855. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003855. doi: 10.1002/14651858.CD003855.pub2. PMID: 12804492.
- **16- Lukes AS, Kouides PA, Moore KA.** Tranexamic acid: a novel oral formulation for the treatment of heavy menstrual bleeding. Womens Health (Lond). 2011 Mar;7(2):151-8. doi: 10.2217/whe.11.9. PMID: 21410342.
- **17- Wellington K, Wagstaff AJ**. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia. Drugs. 2003;63(13):1417-33. doi: 10.2165/00003495-200363130-00008. PMID: 12825966.
- 18- Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD000400. doi: 10.1002/14651858.CD000400.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2019 Sep 19;9:CD000400. doi: 10.1002/14651858.CD000400.pub4. PMID: 23440779.
- 19- Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR; Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. Obstet Gynecol Sci. 2018 Mar;61(2):192-201. doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29564309; PMCID: PMC5854898.
- **20- Richard J. Rovelli, Nicole E. Cieri-Hutcherson, Timothy C. Hutcherson**. Systematic review of oral pharmacotherapeutic options for the management of uterine fibroids. Review May 2022; 62, Issue 3: P674-682.e5. Published: February 10, 2022DOI:https://doi.org/10.1016/j.japh.2022.02.00

RAMUR. Tome 29 n°3-2024 Page 4

- 21- Waldron MG, Kassamani YW, O'Mahony AT, O'Mahony SM, O'Sullivan OE, Power SP, Spence L, Maher MM, O'Connor OJ, Buckley MM. Uterine Artery Embolisation of Fibroids and the Phenomenon of Post-Embolisation Syndrome: A Systematic Review. Diagnostics (Basel). 2022 Nov 23;12(12):2916. doi: 10.3390/diagnostics12122916. PMID: 36552922; PMCID: PMC9776929.
- 22- de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkers NA, Hehenkamp WJ. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. Am J Obstet Gynecol. 2016 Dec;215(6):745.e1-745.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.051. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27393268.
- 23- Estelle AO, Bonfils K, Lynda GB, Eric KK, Sadio DA, N'Dri Simon D, Paul YY, Paulette Y. Grossesse après les premières procédures d'embolisation des fibromes utérins en Afrique subsaharienne en Côte d'Ivoire [Pregnancy after the first uterine fribrom embolization procedures in subsaharian Africa in Côte d'Ivoire]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 Jul-Aug;49(7-8):587-592. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.002. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33677123.
- 24- Chittawar PB, Kamath MS. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments and open myomectomy for uterine fibroids. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015 Dec;27(6):391-7. doi: 10.1097/GCO.00000000000000223. PMID: 26536205.

- **25- Lee BB, Yu SP.** Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: a Review. Curr Obstet Gynecol Rep. 2016;5(4):318-324. doi: 10.1007/s13669-016-0183-x. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27917310; PMCID: PMC5114324.
- 26- Baron C, Netter A, Tourette C, Pivano A, Agostini A, Crochet P. Initial experience with vNOTES hysterectomy for benign conditions in a French university hospital. Facts Views Vis Obgyn. 2022 Jun;14(2):147-153. doi: 10.52054/FVVO.14.2.018. PMID: 35781111; PMCID: PMC10191712.
- 27- Merlier M, Collinet P, Pierache A, Vandendriessche D, Delporte V, Rubod C, Cosson M, Giraudet G. Is V-NOTES Hysterectomy as Safe and Feasible as Outpatient Surgery Compared with Vaginal Hysterectomy? J Minim Invasive Gynecol. 2022 May;29(5):665-672. doi: 10.1016/j.jmig.2022.01.007. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35074513.
- 28- Lamblin G, Mansoor A, Nectoux L, Provost M, Chabert P, Carriere M, Nohuz E, Chene G. Comment je fais... une hystérectomie vaginale selon la technique V-NOTES [How I do... a vaginal hysterectomy with V-NOTES technique]. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020 Nov;48(11):827-833. French. doi: 10.1016/j.gofs.2020.06.003. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32522611.
- 29- Mansoor A, Sève C, Bruhat C, Carrière M, Campagne-Loiseau S, J. Baekelandt J, Curinier S. Hystérectomie par vNOTES.EM consulte, Elsevier 02/12/21 [41-520] Doi: 10.1016/S2211-0666(21)42843-4

RAMUR. Tome 29 n°3-2024 Page 5