



**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des syndromes coronariens aigus au Centre Hospitalo-Universitaire la Renaissance de N'Djamena-Tchad**  
*Epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary profile of acute coronary syndromes at the Renaissance University Hospital Center in N'Djamena-Chad*

Adam Ahamat Ali<sup>1,2</sup>, Narcisse Doune<sup>1</sup>,  
Allarasse Bertrand<sup>1</sup>, Abdassalam Mahamat  
Bahar<sup>3</sup>

**Correspondance**

Adam Ahamat ALI, MD

Courriel : aliadamahmat@hotmail.com

**Summary**

**Context and objective.** Conflicting to collective certainty in Africa, acute coronary syndrome (ACS) is progressively more prevalent in sub-Saharan Africa. This study aimed to describe the characteristics of patients with ACS. **Methods.** Patients of ACS admitted at the Renaissance University Hospital Center of N'Djamena, between January 2014 and December 2018, were retrospectively studied. Socio-demographic, electrocardiographic, echocardiographic, therapeutic and clinical outcomes data were considered. **Results.** A total of 96 medical records of ACS patients were reviewed. ACS stands for 9.4% of patients (sex ratio H/F: 2.1; mean age: 61.3 ± 5.2 years) with hypertension (79.8%) and chest pain (81.2%) as the main risk factor and major clinical symptom, respectively. Almost all of the patients (79.1%) reached the hospital after 12h of onset of symptoms. The rate of STEMI, echo-based LVH, and thrombolysis was 59%, 36.4%, and 7.2%, respectively. The mean hospital stay was 5.8 ± 0.5 days and the in-hospital mortality was 15.6%. **Conclusion.** In this study, one out of ten patients exhibits ACS, mainly among those having several risk factors. The rate of revascularization during the acute phase is low.

**Keywords:** Acute Coronary Syndrome, characteristics, N'Djamena – Chad, prevalence, thrombolytic therapy

Received: November 8<sup>th</sup>, 2020

Accepted: February 2<sup>nd</sup>, 2021

1 Service de cardiologie, CHU la Renaissance de N'Djamena, Tchad. BP. 2029

2 Faculté des sciences de la santé humaine (FASSH) de N'Djamena,

3 Service des urgences, CHU la Renaissance de N'Djamena, Tchad. BP. 2029

**Résumé**

**Contexte et objectif.** En contradiction avec la certitude collective en Afrique, le syndrome coronarien aigu (SCA) est de plus en plus répandu en Afrique subsaharienne. L'objectif de la présente étude était de décrire les caractéristiques des patients avec syndromes coronariens aigus (SCA). **Méthodes.** Il s'agissait d'une étude documentaire descriptive, portant sur les patients SCA suivis au Centre Hospitalo-Universitaire la Renaissance, entre janvier 2014 et décembre 2018. Les paramètres d'intérêt étaient sociodémographiques, électrocardiographiques, écho cardiographiques, thérapeutiques et évolutifs. **Résultats.** Au total 96 dossiers patients SCA étaient colligés. La fréquence du SCA était de 9,4%. Leur âge moyen était de 61,3 ± 5,2 ans avec une prépondérance masculine (sex ratio H/F 1,2) L'hypertension artérielle était le facteur de risque prédominant (71,8%). Le principal motif de consultation était la douleur thoracique (81,2%) et le délai d'admission au-delà 12 heures était retrouvé dans 79,1% des cas. L'électrocardiogramme a identifié 59 % du SCA avec sus ST et 41% sans sus ST. La dysfonction ventriculaire gauche était observée chez 36,4% de nos patients. Seuls 7,2% des patients avaient reçu un traitement thrombolytique. La durée d'hospitalisation moyenne était de 5,8 ± 0,5 jours et la mortalité intra-hospitalière était de 15,6%. **Conclusion.** Dans cette étude, un patient sur dix est atteint de SCA, en particulier chez les patients ayant plusieurs facteurs du risque cardiovasculaires. Le délai d'admission est tardif et le taux de revascularisation durant la phase aigüe est faible.

**Mots-clés :** fréquence, caractéristiques, thrombolytique, Syndrome Coronarien aigu, N'Djamena – Tchad

Reçu le 8 novembre 2020

Accepté le 9 février 2021

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent à nos jours un problème majeur de santé à l'échelle mondiale. On estime qu'en 2012, 17,5 millions de personnes en sont mortes, soit 30% de l'ensemble des décès dans le monde. Selon les estimations, 7,5 millions de ces décès sont dus aux cardiopathies coronariennes (1). En Afrique, l'augmentation de la fréquence des facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, obésité, alcool, hypertension artérielle « HTA », diabète, dyslipidémie...) est responsable d'une transition épidémiologique avec corollaire l'émergence des maladies non transmissibles dont l'obésité, l'hypercholestérolémie, le cancer, le diabète, l'HTA et les maladies cardiovasculaires. La pathologie coronarienne représente le chef de file des maladies cardiovasculaires. Cette affection peut se manifester par plusieurs entités cliniques : de l'ischémie silencieuse jusqu'à la mort subite, en passant par l'angor stable, l'insuffisance cardiaque et le syndrome coronarien aigu (SCA). Ce dernier regroupe l'angor instable et l'infarctus du myocarde. (2-3). Le SCA désigne l'ensemble des tableaux cliniques traduisant une ischémie myocardique aiguë secondaire à une rupture d'une plaque d'athérome avec formation d'un thrombus qui est partiellement occlusif en cas de SCA sans sus-décalage du segment ST (SCAST-), ou totalement occlusif en cas de SCA avec sus-décalage du segment ST (SCAST+) (4). Le SCA est une urgence diagnostique et thérapeutique, avec risque de mortalité importante à court et à moyen terme. Dans les pays d'Afrique subsaharienne, les données sur le SCA restent fragmentaires. L'objectif de la présente étude était de décrire les caractéristiques épidémiocliniques des SCA.

## Méthodes

### *Nature, cadre et période d'étude*

Par une approche documentaire descriptive, les patients porteurs de SCA, hospitalisés au Centre Hospitalo-Universitaire la Renaissance (CHUR), entre les 1<sup>er</sup> janvier 2014 et 31 décembre 2018, ont été étudiés.

### *Population d'étude, critères de sélection et bilan réalisé*

Étaient éligibles, tous les dossiers des patients porteurs de SCA. Les patients avec dossier incomplet en particulier ne contenant pas de paramètre d'intérêt étaient exclus. Les données sont collectées à l'aide des fiches préétablies. Tous les patients avaient bénéficié d'un électrocardiogramme (ECG), d'une échographie cardiaque (échographe Mindray DC-6) et d'un bilan biologique (numération sanguine, créatininémie, glycémie, troponine, cholestérols, triglycéride, taux de prothrombine, temps de céphaline activée).

### *Paramètres d'intérêts*

Il comprenait les données sociodémographiques, cliniques, électrocardiographiques et échocardiographiques ainsi que thérapeutiques et évolutives.

- Données sociodémographiques : âge, sexe, profession, facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, tabagisme, obésité, hypercholestérolémie, consommation d'alcool), maladie cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral « AVC », infarctus du myocarde « IDM », insuffisance rénale chronique avec débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> « IRC »).
- Données cliniques : délai d'admission (temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la consultation), motifs de consultation, les signes d'état de choc, les signes d'insuffisance cardiaque (râles crépitants, œdème aigu pulmonaire « OAP », œdème des membres inférieurs « OMI », reflux hépatojugulaire « RHJ », turgescence spontanée des veines jugulaires « TSJ », hépatomégalie).
- Données électrocardiographiques : troubles du rythme ou de la conduction, modification du segment ST et de l'onde T.
- Données échocardiographiques : dilatation des cavités cardiaques, hypertrophie de parois, dysfonction diastolique du ventricule gauche (VG), anomalies de la cinétique ventriculaire gauche (hyperkinésie, hypokinésie, akinésie), dysfonction systolique du VG (fraction d'éjection systolique « FE < 45% »), hypertension

artérielle pulmonaire (HTAP) si les pressions artérielles pulmonaires (calculées par mesure de la vélocité de l'insuffisance tricuspidiennne) étaient  $\geq 25$  mmHg. Les normes des données échocardiographiques utilisées ont été celles de la Société Française de Cardiologie (5).

- Données thérapeutiques et évolutives : les traitements utilisés (anti-thrombotique, thrombolytiques...), la durée moyenne du séjour et les complications intrahospitalières (insuffisance cardiaque, troubles du rythme ou de la conduction).

#### Définition et classification du SCA

Le SCA était défini par la présence d'une douleur thoracique angineuse prolongée (20 minutes) associée ou non à des modifications électriques (ECG) avec ou sans élévation des enzymes cardiaques (ex. troponines). On distingue désormais deux groupes de SCA (6) :

- SCA ST+ : Il s'agit de l'infarctus Q classique qui correspond généralement à une oblitération artérielle complète d'un vaisseau épicaudique d'où l'intérêt d'une revascularisation en urgence. Sur l'ECG, typiquement, c'est un sus-décalage ST  $\geq 0,2$  mV dans les précordiales (V1 à V3) et  $\geq 0,1$ mV dans les autres dérivationes. Dans au moins deux dérivationes contigus d'un territoire coronaire.

- SCA ST- : Subdivisé en deux : Angine de poitrine instable en l'absence de libération de marqueurs de nécrose cellulaire et l'infarctus sans onde Q lorsqu'il existe une libération de ces marqueurs. Les données de l'ECG permettent dans le SCA ST- de mettre en évidence un sous décalage du segment ST ou une inversion de l'onde T.

#### Analyse statistique

Les données collectées sont saisies à l'aide de logiciel Word 2010 ensuite analysées par le logiciel Epi Info. L'analyse statistique a été essentiellement descriptive rapportant les fréquences absolues et relatives, la moyenne majorée de l'écart type.

#### Considérations éthiques

L'étude a été préalablement approuvée par le comité d'éthique de la faculté des sciences de

santé humaine et de la direction général du CHUR.

## Résultats

### Fréquence de la SCA

Durant la période d'étude, 1020 dossiers des patients ont été colligés dont 96 SCA soit une fréquence hospitalière de 9,4 %.

### Caractéristiques générales de la population d'étude (tableau 1)

Le sexe masculin était prépondérant (53 hommes (55%) et 43 femmes (45%)), soit un sexe ratio H/F de 1,2. L'âge moyen était de  $61,3 \pm 5,2$  ans avec des âges extrêmes, 32 et 85 ans. La moitié de nos patients était des fonctionnaires, 30,2% des salariés privés, 14,5% sans emplois et 5,2% des commerçants. Les antécédents les plus représentés étaient les cardiopathies ischémiques (56,2%). Ensuite, l'insuffisance rénale chronique (IRC, 15,6%) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC, 14,5%). Concernant les facteurs du risque cardiovasculaire, l'HTA était la plus fréquente avec 71,8% des cas. Le diabète était retrouvé dans 36,4% des cas et l'obésité dans 18,7% des cas. Seulement 17,7% des patients étaient tabagiques. Soixante-quinze pourcents des patients avaient au moins deux (2) facteurs du risque cardiovasculaire.

**Tableau 1. Caractéristiques de la population**

Variable	Effectifs (n=96)	%
Sexe		
Femme	43	45
Homme	53	55
Age (ans)		
Moyenne	$61,3 \pm 5,2$	
< 45	4	4,1
45 – 54	17	17,7
55 – 64	48	50,0
65 – 74	24	25,0
$\geq 75$	3	3,1
Profession		
Fonctionnaire d'état	48	50,0
Salarié privé	29	30,2
commerçant	5	5,2
Sans emploi	14	14,5
Antécédents		
Cardiopathie ischémique	17	17,7
IRC	13	13,5

Variable	Effectifs (n=96)	%
AVC	8	8,3
Facteurs de risque		
HTA	69	71,8
Diabète	35	36,4
Tabagisme	17	17,7
Obésité	18	18,7
Dyslipidémie	9	9,3
Alcoolisme	5	5,2

### Profil clinique

Sur le plan clinique (tableau 2), le principal motif de consultation était la douleur thoracique (81,2 %) suivie de la dyspnée (51%) et des épigastralgies (22,9 %). La majorité de nos patients (79,1 %) s'était présentée aux urgences avec un délai d'admission au-delà 12 heures. Cependant, 5,2 % des patients avaient consulté relativement tôt (< 6 heures). A l'admission, nous avons observé des signes d'insuffisance cardiaque chez 28,1 % des patients.

**Tableau 2. Paramètres cliniques**

Variable	Effectif (n=96)	%
Motif de consultation		
Douleurs thoraciques	78	81,2
Dyspnée	49	51,0
Epigastralgie	22	22,9
Syncope	6	6,2
Décompensation acido-cétosique	4	4,1
OAP	7	7,2
Délai d'admission (heure)		
< 6	5	5,2
6-12	16	15,6
>12	75	79,1
Signes d'insuffisance cardiaque		
Global	7	7,3
Gauche	18	18,7
Droite	2	2,0

### Anomalies électrocardiographiques et échocardiographiques

Données électrocardiographiques (tableau 3)

Le rythme sinusal était constaté dans 91,6 % des cas. L'analyse de la repolarisation a identifié SCAS+ et SCAS- respectivement, dans 59 % et 41 % des cas. Les territoires concernés étaient surtout latéral (45,8%). Il y'avait des extrasystoles ventriculaires (ESV) sans gravités (6,2%), et des blocs de branche gauche (13,5%).

**Tableau 3. Données électrocardiographiques**

Variabes	Effectifs	%
Type de SCA		
SCAS+	57	59,3
SCAS-	39	41,6
Territoire		
Antérieur	29	30,2
Inférieur	23	23,9
Latéral	44	45,8
Troubles du rythme		
Rythme sinusal	88	91,6
Fibrillation auriculaire	1	1,0
ESV	6	6,2
Trouble de la conduction		
BAV2	8	8,3
BBG	13	13,5

Données échocardiographiques (tableau 4)

Dans plus de la moitié des cas (63,5%), la FEVG était préservée (>45 %). Les anomalies de la cinétique du VG étaient remarquées dans 75,9%. Les dilatations du VG et du VD, étaient constatées respectivement ; dans 13,5 % et 5,2 % des cas.

**Tableau 4. Données échocardiographiques**

Variabes	Effectif (n)	%
FEVG (%)		
<30	13	13,5
30-45	22	22,9
>45	61	63,5
Dilatation ventriculaire		
VG	13	13,5
VD	5	5,2
Anomalie de la cinétique VG		
Hypokinésie	54	56,2
Akinésie	19	19,7
Pressions artérielles pulmonaires		
Normales	92	95,8
Elevées	4	4,1
Epanchement péricardique		
Oui	3	3,1
Non	93	96,8

### Attitudes thérapeutiques et évolution

Sur plan thérapeutique, tous les patients avaient bénéficié du traitement à base de : des antithrombotiques (aspirine, clopidogrel, héparine), de bêta bloqueurs, et de statines. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et les diurétiques étaient administrés chez les patients présentant des signes d'insuffisance cardiaque. En ce qui concerne la revascularisation à la phase aigüe, seuls 7,2% des patients avaient reçu un traitement

thrombolytique et aucun patient n'avait bénéficié d'une angioplastie primaire.

Sous l'attitude thérapeutique décrite ci-haut, le séjour hospitalier a été en moyenne de  $5,8 \pm 0,5$  (extrêmes 1-14) jours et la mortalité intra-hospitalière était de 15,6%.

## Discussion

Notre étude présente plusieurs limites dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats. Premièrement, La taille de l'échantillon est faible. Deuxièmement, c'est une étude documentaire qui est propice à l'omission de beaucoup de données (dossiers incomplets, dossiers non retrouvés dans les archives). Troisièmement, c'est une étude monocentrique dont les résultats ne peuvent être extrapolés à d'autres sites. Toutefois, elle peut susciter quelques réflexions.

Le SCA est une réalité dans notre pratique quotidienne, son diagnostic reste sous-estimé, les facteurs de risque cardiovasculaire sont fréquents et la prise en charge des SCA est insuffisante. La fréquence de SCA était dans cette institution hospitalière a été de 9,4 %, corroborant d'autres études africaines (7-8), contrastant ainsi avec les données européennes et nord-américaines qui soulignent des prévalences plus élevées (9). Cette disparité peut être liée très probablement au sous diagnostic des SCA dans notre contexte lié à l'insuffisance des moyens techniques et de personnel qualifié.

La tranche d'âge de 55-65 ans était la plus touchée avec des extrêmes de 32 et 85 ans et l'âge moyen était de  $61,3 \pm 5,2$  ans. Ce résultat est proche à ceux de Mboup *et al.* en 2014 à Dakar (10) et Coulibaly S en 2018 à Bamako (8). Plus de 80% des patients étaient salariés dont 50% des fonctionnaires. Cette forte proportion des salariés s'expliquerait par le cout élevé de la prise en charge dans notre structure. La quasi-totalité de nos patients avait plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires et que l'HTA était le facteur de risque le plus représenté avec 71,8% des cas suivi de diabète dans 36,4% des cas. Ces résultats rejoignent ceux des études africaines (8, 10). Comme attendu, l'HTA et le diabète jouent

un rôle péjoratif majeur sur la plaque d'athérome par sa susceptibilité à provoquer des ulcérations ou des ruptures de plaques tout en augmentant progressivement le risque de cardiopathie ischémique. Le délai d'admission des patients était prolongé ( $> 12$  heures) dans 79,1%. Ceci serait attribuable au manque de sensibilisation de la population sur les maladies cardiovasculaires en général et à l'absence de structures pré hospitalières avec des moyens de transport médicalisé.

Dans la présente étude, le taux de SCAS+ était nettement supérieur (59%) à celui de SCAS- qui représentait 41% des cas. Ce constat diverge avec les données de la littérature qui sont en faveur d'une prédominance de SCAS- avec toutes ses formes (10-11). Les territoires identifiés étaient respectivement ; latéral (45,8%), antérieur (30,2%) et inférieur (23,9%). Cette observation contraste avec les résultats de Coulibaly S *et al.* (8) et de Mboup *et al.* (10) qui ont trouvé respectivement, une prédominance dans le territoire antérieur dans 47,4% et 61%. La différence méthodologique entre les études pourrait expliquer cette divergence des résultats. Plus d'un tiers de patients (36,4%) avaient présenté une dysfonction ventriculaire gauche, traduisant l'insuffisance ventriculaire gauche et par conséquence un lit de l'apparition de l'insuffisance cardiaque. Il s'agit là d'un facteur de mauvais pronostic. Malheureusement moins de 10% de nos patients ont reçu un traitement thrombolytique. Et pourtant, la revascularisation précoce par angioplastie primaire permet de réduire cette complication et améliorer le pronostic (12). D'où l'intérêt de rehausser le plateau technique de notre structure par l'installation d'une salle de cardiologie interventionnelle. Notre série a montré une mortalité hospitalière lourde (15,6 %). Ce taux élevé de mortalité est lié au long délai d'admission et l'absence des moyens thérapeutiques adéquats. Cette constatation est superposable à celle de Mboup *et al.* (10) qui avaient rapporté 18,6% de mortalité. Dans les pays développés, la mortalité hospitalière liée aux SCA a baissé de façon importante, de 8,3% en 1995 à 3,4% en 2010, en raison du

développement des techniques de reperfusion au sein desquelles l'angioplastie joue un rôle majeur (12-14).

## Conclusion

Dans la présente étude, le SCA rend compte de près de 10% d'admission hospitalière. Les patients atteints de SCA présentent plusieurs facteurs du risque cardiovasculaires. Le délai d'admission est tardif et le taux de revascularisation durant la phase aiguë est faible, expliquant ainsi la fréquence des complications et le taux de décès. Ces résultats plaident pour la sensibilisation de la population, la formation du personnel, l'accès aux thrombolytiques et l'installation des salles du cathétérisme cardiaque.

**Conflit d'intérêt** : Aucun.

**Contribution des auteurs** : AAA (Adam Ahamat Ali) et AB (Allarasse Bertrand) ont conçu l'étude. ND (Narcisse Doune) et AM (Abdassalam Mahamat Bahar) ont contribué au recueil des données et l'analyse des données statistiques de l'étude. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale et révisée de cet article.

**Remerciements** : Nous tenons à remercier tous les collègues ayant participé à cette étude.

## Références

1. Christopher JL, Murray, Alan D. Lopez. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020. Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349**: 1498-1504.
2. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; **36** (3) : 959-969.
3. Christian W. Hamm, Jean-Pierre Bassand, Stefan Agewall, Jeroen Bax, Eric Boersma, Hector Bueno, *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of

Cardiology (G). *European Heart Journal* 2011; **32** (23) : 2999-3054.

4. Peter Libby. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary Syndromes. *Circulation* 2011 ; **104** (3): 365-372.
5. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique. Echocardiographie Doppler transthoracique : Principales indications et conditions de réalisations. Mise à jour de mai 2012. [www.hassante.fr](http://www.hassante.fr) consulté le 5 juin 2020.
6. Jean-Pierre Bassand. Classification of acute coronary syndromes. *Rev Prat*. 2003; **53** (6):597-601.
7. Mboliasa I, Lepira B, Makulo R, Kintoki F, Lubenga Y, Mpembele M, *et al.* Profil épidémiologique et clinique des urgences cardiovasculaires admises aux soins intensifs de médecine interne des Cliniques Universitaires de Kinshasa. *Ann. Afr. Med.* 2015; **8** (2): 1933-1938.
8. Coulibaly S, Diall IB, Menta I, Diakité M, Ba HO, Diallo N, *et al.* Le Syndrome Coronarien aigu dans le Service de Cardiologie du CHU du Point G : Prévalence, Clinique, Thérapeutique et Évolution. *Health Sciences and diseases* 2018 ; **19** (3) : 20-23.
9. Cheval B. Prévalence des pathologies cardiovasculaires en médecine d'urgence dans le réseau Rescue : données liées au sexe, à l'âge et au type de prise en charge. *Journal Européen des Urgences*. Volume 22, n°S2 page A96 (juin 2009). Doi : 10.1016/j.jem.2009.03.088.
10. Mouhamed Cherif Mboup, Maboury Diao, Khadidiatou Dia, Pape Diadie Fall. Les syndromes coronaires aigus à Dakar: aspects cliniques thérapeutiques et évolutifs. *Pan Afr Med J* 2014; **19**: 126. Doi:10.11604
11. Delahaye F, Roth O, De Gevigney G. Épidémiologie des syndromes coronaires aigus. *Rev Prat*. 2003; **53** (6) : 607-610.
12. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E, *et al.* French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*. 2012; **98** (9): 699–705.
13. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ* 2003; **326** (7401): 1259–1261.
14. N'Guetta R, Ekou A, Yao H, Anzouan-Kacou JB, Gérardin B, Pillière R, *et al.* Angioplastie coronaire dans les syndromes coronariens aigus en Côte-d'Ivoire : difficultés et résultats. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2018 ; **67** (4) : 244-249. Doi:10.1016/j.ancard.2018.04.004.

**Voici comment citer cet article**: Ali AA, Doune N, Bertrand A, Bahar AM. Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des syndromes coronariens aigus au Centre Hospitalo-Universitaire la Renaissance de N'Djamena-Tchad. *Ann Afr Med* 2021 ; **14** (2) : e4082-e4087.