



Imagerie cardiaque non invasive : apport spécifique en clinique des nouvelles modalités (I)

Evaluation morphologique



Rev Med Suisse 2008; 4: 1304-10

P. Monney
J. O. Prior
E. Rizzo
D. Locca
A. Bischof Delaloye
S. Qanadli
X. Jeanrenaud

Cardiac imaging : specific clinical role of newly developed non invasive techniques. Part I : Morphological evaluation

Echocardiography is the preferred initial test to assess cardiac morphology and ventricular function. Cardiac MRI enables an optimal visualisation of heart muscle without contrast injection, and precise measurement of the ventricular volumes and systolic function. It is therefore an ideal test for patients with poor echocardiographic windows or for the specific evaluation of right heart chambers. Heart CT also remarkably images heart muscle and precisely measures ventricular systolic function after intravenous injection of iodinated contrast. Coronary CT may also, in selected cases, avoid the need for diagnostic coronary angiography. Although very accurate, these imaging modalities are expensive and may be contra-indicated for a particular patient. Their use in clinical practice has to follow the accepted guidelines.

L'échocardiographie est l'examen initial de choix pour évaluer la morphologie ventriculaire. L'IRM cardiaque s'impose comme méthode de référence dans l'évaluation des volumes, de la masse et de la morphologie des cavités cardiaques, en particulier chez les patients peu échogènes ou nécessitant une visualisation précise des cavités droites. Le CT cardiaque permet une excellente appréciation de la morphologie et de la fonction ventriculaires, au prix d'une exposition au contraste iodé et aux radiations. Le CT cardiaque est par ailleurs devenu une alternative à la coronarographie pour des patients sélectionnés. Bien que performantes, ces nouvelles techniques sont coûteuses et présentent certaines contre-indications. Leur utilisation doit respecter les indications actuellement en vigueur, que nous présenterons dans cet article.

INTRODUCTION

L'approche diagnostique des pathologies cardiaques a longtemps reposé sur la seule échocardiographie, qui reste l'examen initial de choix pour l'étude de la morphologie et de la fonction du ventricule gauche (VG) en raison de sa polyvalence, sa mobilité, sa haute résolution spatio-temporelle et son moindre coût. Cela dit, de nouvelles techniques d'imagerie non invasives tels l'échocardiographie 3D, le CT cardiaque, l'IRM cardiaque et le PET (*Positron emission tomography*) se développent rapidement et se profilent comme des outils diagnostiques complémentaires majeurs. Cet article a pour but de présenter ces différentes techniques et de préciser leurs places respectives. Pour ce faire, nous ferons référence à deux récents articles de consensus d'experts fixant, dans l'état actuel des connaissances, les indications de l'IRM cardiaque et du CT cardiaque, classées en appropriées, incertaines et inappropriées.^{1,2}

ÉVALUATION DE LA MORPHOLOGIE CARDIAQUE ET DE LA FONCTION SYSTOLIQUE

Echocardiographie 3D

Le développement récent de l'échocardiographie tridimensionnelle (3D) permet une meilleure appréciation de la taille des cavités et de la fonction des ventricules. Si son utilisation clinique a été longtemps réservée à l'approche transcesophagienne, il est actuellement facile d'obtenir des images 3D par voie thoracique. Comparée à l'acquisition 2D, et en prenant l'IRM comme référence, l'échocardiographie 3D s'est avérée supérieure dans l'évaluation du volume et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de la masse ventriculaire gauche et du volume ventriculaire droit.³ L'imagerie par échocardiographie 3D permet également une évaluation plus précise de la fonction systolique globale et de la cinétique segmentaire du VG, de plus elle aide à évaluer la synchronisation de la contraction des différents segments myocardiques. Elle peut donc s'avérer utile pour préciser l'indication aux thérapies de resynchronisation dans l'insuffisance cardiaque.⁴ Depuis peu, la possibilité d'acquisition d'images 3D en temps réel par

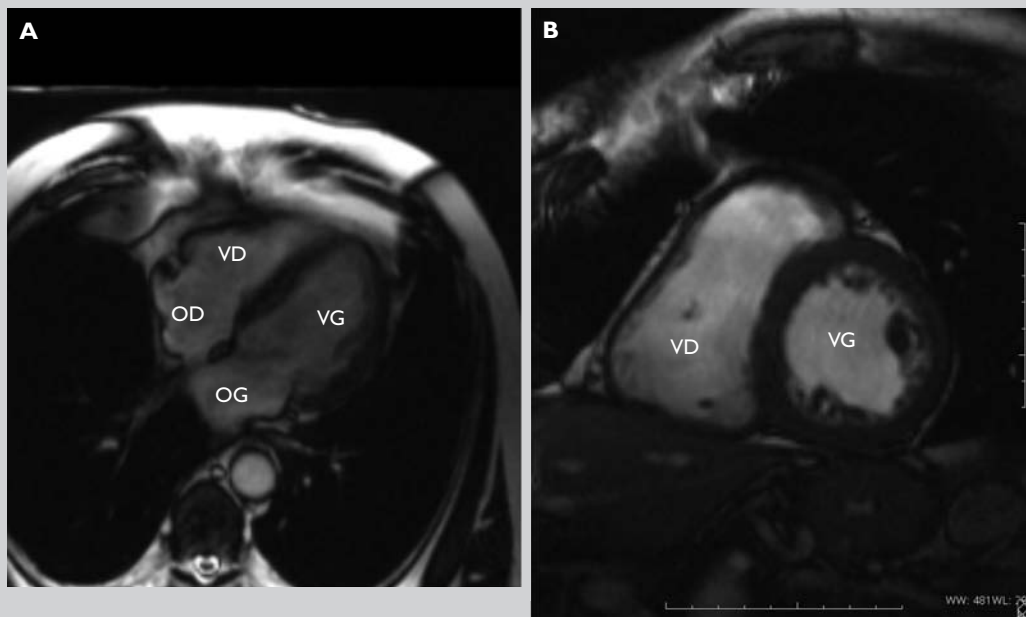


Figure 1. Morphologie normale du ventricule gauche en IRM

A. Incidence quatre cavités ; **B.** Petit axe.

VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; OG : oreillette gauche ; OD : oreillette droite.

voie transœsophagienne permet de mieux guider les gestes interventionnels intracardiaques complexes (fermeture de CIA, dilatation de sténose mitrale, études électrophysiologiques). Malgré ces avantages, l'échographie 3D reste limitée par une moindre résolution spatiale et sa dépendance à l'échogénicité du patient lors d'approche d'une échographie transthoracique.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Bien que l'échocardiographie reste l'examen de première intention pour l'évaluation de la morphologie et de la fonction VG, l'IRM cardiaque s'impose comme la méthode de référence dans l'évaluation des volumes, de la masse et de la morphologie des cavités cardiaques. L'avantage majeur de l'IRM réside dans sa capacité à produire des images bi- ou tridimensionnelles de haute qualité chez tout patient collaborant. Les séquences utilisées permettent en effet d'obtenir une excellente délimitation entre le myocarde (l'endocarde) et les cavités cardiaques sans devoir recourir à l'injection d'un produit de contraste (figure 1). Par sommation de coupes contiguës, il est possible de déterminer de manière précise les volumes ventriculaires gauche et droit, et de calculer leurs fractions d'éjection respectives. La délimitation nette de l'endocarde et de l'épicarde permet également une mesure fine de la masse myocardique. De plus, le recours à certaines séquences spécifiques permet de caractériser le tissu myocardique en déterminant la présence de graisse (séquence en suppression de graisse), d'œdème (séquence en pondération T2) et de fibrose (image en pondération T1 après injection de gadolinium), ce que ne peut offrir l'échocardiographie. Enfin, les vaisseaux afférents (veine cave, veines pulmo-

naires) ou efférents (artère pulmonaire, aorte et branches supra-aortiques) aux cavités cardiaques sont bien visualisés sans recours à un produit de contraste.

L'IRM cardiaque est par conséquent devenue une imagerie de choix pour l'évaluation de la morphologie et de la fonction ventriculaire gauche chez les patients présentant de mauvaises fenêtres échographiques ou chez les patients nécessitant une évaluation précise des cavités droites. Elle a une place privilégiée dans l'évaluation des cardiopathies ischémiques, des cardiomyopathies primaires et secondaires, ainsi que des cardiopathies congénitales (tableau 1). L'absence de dépendance de l'opérateur dans l'acquisition des données procure à cette technique une excellente reproductibilité. Les contre-indications à l'IRM sont résumées dans le tableau 2 et consistent essentiellement en la présence de matériel ferromagnétique dans l'organisme. D'autres obstacles à la réalisation d'une IRM sont la claustrophobie (5% des patients) et, dans une moindre mesure, les rythmes cardiaques irréguliers. L'acquisition des images nécessitant une courte apnée de quinze secondes environ, les patients souffrant de toux incoercible et surtout de dyspnée de repos ne devraient pas être investigués par IRM.⁵

Tableau 1. Indications appropriées à l'IRM cardiaque¹

- Evaluation du volume et de la fonction ventriculaire gauche chez les patients présentant de mauvaises fenêtres échographiques
- Quantification de la fonction ventriculaire gauche si les résultats d'autres tests d'imagerie ne sont pas concordants
- Evaluation des cardiopathies congénitales



Tableau 2. Contre-indications à l'IRM

Une liste complète peut être consultée sur le site internet www.mrisafety.com

Absolues

- Pacemaker ou défibrillateur cardiaque implantable
- Neurostimulateurs implantables
- Implants cochléaires
- Clips neurochirurgicaux ferromagnétiques
- Implants ou corps étranger métalliques riches en fer ou en cobalt
- Corps étranger métallique intra-oculaire

Relatives

- Claustrophobie
- Patients de soins intensifs instables (monitorage perturbé durant l'examen)
- Obésité importante
- Implants métalliques proches de la région à analyser (artefacts)

CT cardiaque

Le CT est effectué après injection de produit de contraste iodé, permettant la délimitation entre les cavités cardiaques et les structures anatomiques telles que le myocarde, les valves et les gros vaisseaux. Cette technique présente une haute résolution spatiale et un contraste important entre le sang et les autres tissus, permettant une imagerie morphologique tridimensionnelle des cavités cardiaques de grande qualité. Le CT cardiaque n'est toutefois guère utilisé dans cette indication vu la possibilité d'une évaluation précise de la morphologie des ventricules et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par échocardiographie ou IRM cardiaque, sans nécessité d'administration de produit de contraste et sans exposition aux radiations (tableau 3). Il s'agit donc d'une imagerie de réserve pour les patients présentant de mauvaises fenêtres échographiques ainsi que des contre-indications à un examen IRM.⁶

Tableau 3. Indication appropriée au CT cardiaque¹

- Evaluation des cardiopathies congénitales

IMAGERIE DES ARTÈRES CORONAIRES

La visualisation non invasive des artères coronaires est un défi pour l'imagerie cardiaque. L'échographie ne permet pas de visualiser directement les vaisseaux coronaires et les progrès dans ce domaine reposent essentiellement sur le CT et très possiblement dans l'avenir sur l'IRM.

CT des coronaires

Score calcique

De par sa capacité unique à mettre en évidence les structures calcifiées (examen natif, sans injection de contraste), la première application du CT en cardiologie a été la détection des calcifications coronaires comme marqueur d'athérosclérose coronarienne. On observe une corrélation robuste et quantitative entre le degré de calcification

(score de calcification ou score d'Agatston) et l'étendue de l'atteinte d'athérosclérose dans les artères coronaires. Cependant, la présence et la quantité (score ou volume) de calcifications ne sont que faiblement corrélées avec la sévérité angiographique des lésions coronariennes. On reconnaît à cet examen une forte valeur prédictive négative, utile pour exclure une maladie coronarienne significative, ainsi qu'une certaine valeur pronostique, le score de calcification étant corrélé à la survenue de décès ou d'infarctus du myocarde.⁷ La place de cet examen reste toutefois difficile à établir car il présente les désavantages de l'exposition aux radiations.

Angio-CT des coronaires

Grâce aux progrès constants dans la résolution de l'imagerie, le CT s'est fait connaître ces dernières années par sa capacité de visualiser directement la lumière des artères coronaires après injection de produit de contraste iodé. La réalisation d'un *angio-CT coronaire* permet de reconstruire en 3D le réseau coronaire à partir de coupes axiales transverses et d'apprécier la présence de sténose (figure 2). Comparé à la coronarographie, qui reste l'examen de référence et qui possède une résolution spatiale de 200 microns, l'angio-CT offre dans ses meilleures versions une résolution spatiale de 300 microns (Dual source CT). La résolution temporelle des appareils actuels représentant le facteur limitant le plus important, il a été montré qu'une fréquence cardiaque lente (inférieure à 60/min) et un rythme régulier durant l'examen sont des paramètres déterminants pour une analyse optimale des artères coronaires. On recommande ainsi l'utilisation de bêtabloquants avant l'examen, ainsi que de nitroglycérine afin d'obtenir une vasodilatation coronarienne et optimiser la qualité de l'image. De nombreuses études ont comparé l'angio-CT coronaire à la coronarographie et les résultats dépendent fortement du nombre de détecteurs des scanners utilisés. Avec un scanner de 64 barrettes, on obtient en analyse par patients – c'est-à-dire une analyse visant à reconnaître les patients ayant au moins une sténose coronaire significative (>50%) – une haute valeur prédictive négative, variant entre 98 et 100%. Le CT-scan est donc surtout reconnu utile pour exclure une maladie coronaire (tableau 4).

Tableau 4. Indications appropriées à l'angio-CT des coronaires¹

- Exclusion de sténose coronaire chez le patient symptomatique et présentant une probabilité prétest intermédiaire de maladie coronarienne si l'ECG est ininterprétable, ou si le patient n'est pas capable d'effectuer un test d'effort, ou si les tests fonctionnels effectués (ergométrie, examen de perfusion en médecine nucléaire ou échocardiographie de stress) sont non conclusifs
- Dans le cadre de douleurs thoraciques aiguës aux urgences, en cas de probabilité prétest intermédiaire de maladie coronarienne, en l'absence de modifications ECG ou d'élévation des valeurs de troponine
- Evaluation d'anomalies congénitales des artères coronaires (identification précise de l'origine et du trajet du vaisseau coronaire anormal)
- Investigation d'une insuffisance cardiaque nouvelle, afin d'exclure une origine ischémique

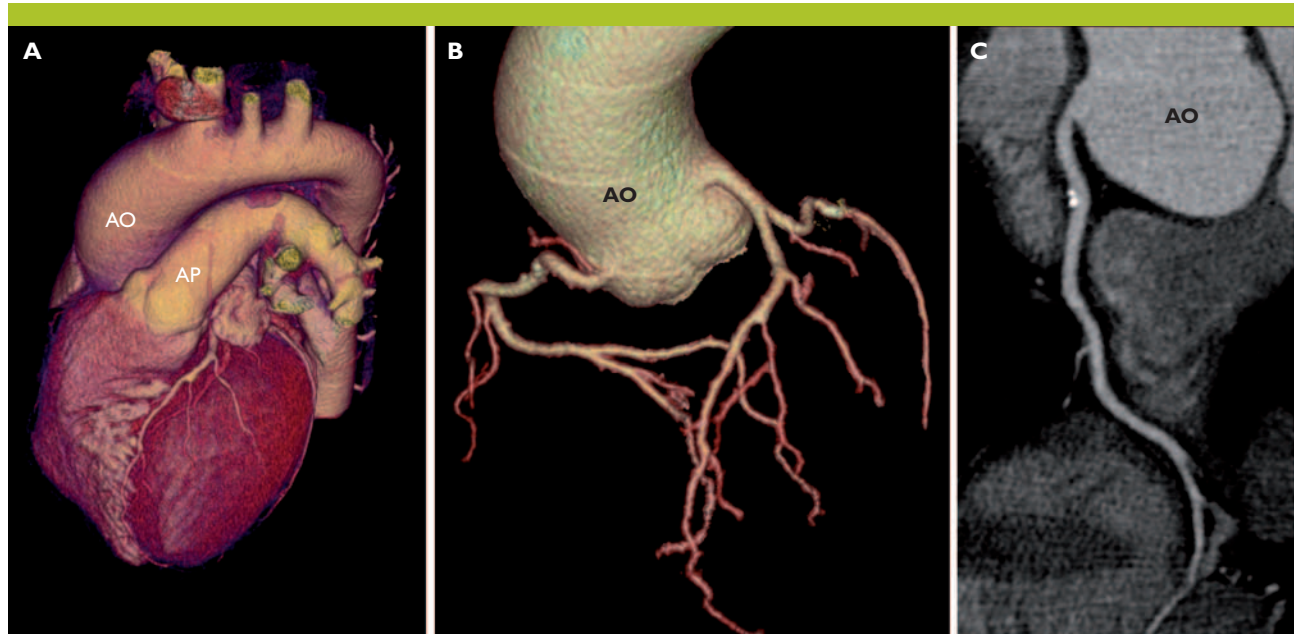


Figure 2. Angio-CT coronaire

A. Avec reconstruction tridimensionnelle du myocarde, des coronaires et des gros troncs ; **B.** Isolement de l'aorte et des trois troncs coronaires ; **C.** Déroulement du trajet de la CD pour analyse de la lumière.

Sa valeur prédictive positive est par contre légèrement plus basse, de l'ordre de 93%, indiquant que la méthode tend parfois à surestimer la sévérité de la maladie coronaire.⁶ Sa résolution spatiale est malheureusement actuellement insuffisante pour quantifier avec précision la sévérité de la lésion coronarienne en présence de calcifications importantes et d'artefacts de mouvement.

Imagerie morpho-fonctionnelle PET/CT coronaire

Une amélioration possible du rendement du CT-scan dans l'évaluation du réseau coronaire est le couplage de l'imagerie morphologique par CT à l'imagerie fonctionnelle de la perfusion myocardique obtenue en médecine nucléaire par PET ou par SPECT (figure 3). Cette approche permet, par superposition des deux modalités d'imagerie, d'évaluer directement la sévérité fonctionnelle d'une sténose coronaire et sa localisation.⁸ Les deux examens n'ont pas forcément besoin d'être effectués le même jour. L'apport exact de la combinaison de ces techniques reste à définir, notamment du point de vue de l'économie, ce qui est un des buts de l'étude nord-américaine SPARC (www.sparctrial.org) qui cherche à définir le rôle exact du CT coronaire, de la scintigraphie, du PET et de l'imagerie combinée PET/CT.

IRM des coronaires

Dépourvue d'émission de radiations, l'angiographie coronaire par IRM pourrait devenir un moyen idéal de dépistage de la maladie coronarienne. Couplée à une imagerie de perfusion, cette méthode permettrait, à l'instar du PET-CT, une évaluation directe de l'impact fonctionnel d'une sténose coronarienne. Toutefois, à l'heure actuelle, sa résolution spatiale de l'ordre de 0,5 à 0,7 mm est insuffisante

pour analyser la lumière des segments coronaires moyens et distaux. Le départ des coronaires est par contre bien visualisé ainsi que le tronc commun. Elle se révèle utile pour le diagnostic des anomalies coronaires (figure 4) et l'exclusion d'une atteinte du tronc commun (tableau 5). Par contre, sa sensibilité pour la détection de sténose des segments coronaires proximaux varie selon les études entre 63% et 90%.⁹ L'utilisation de l'angio-IRM pour évaluer

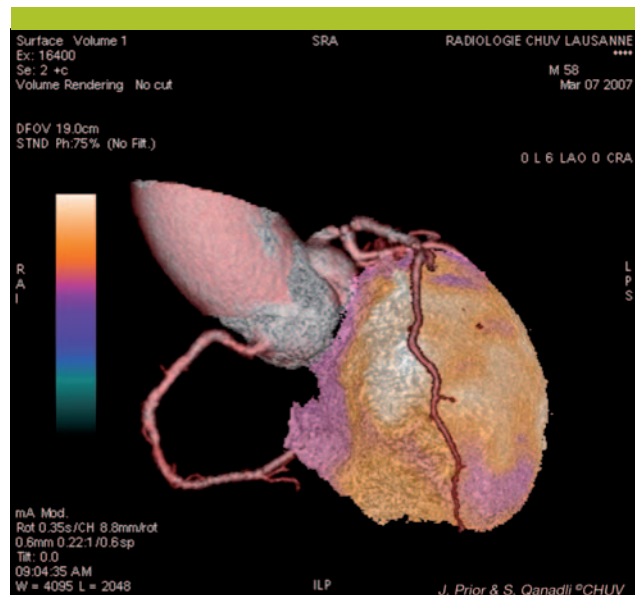


Figure 3. PET-CT coronaire normal

Une carte de flux myocardique en couleur obtenue par PET au ⁸²Rubidium est projetée sur l'image du myocarde et des coronaires obtenue par CT. L'échelle colorée de gauche représente le flux myocardique absolu en ml/min/g de tissu.

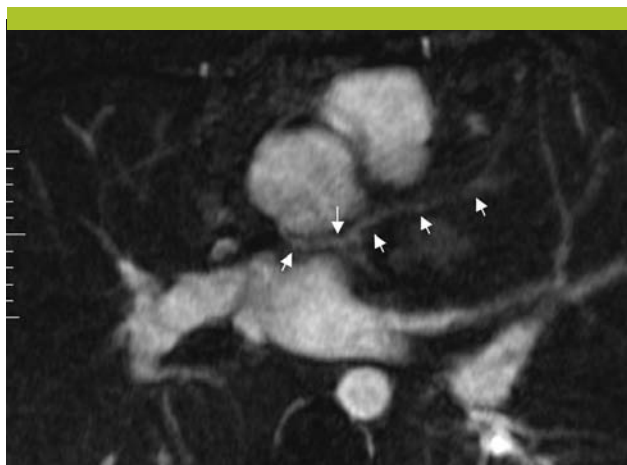


Figure 4. Angio-IRM des coronaires chez un patient opéré d'une tétralogie de Fallot
Trajet postérieur de l'artère interventriculaire antérieure proximale.

Tableau 5. Indication appropriée à l'IRM des coronaires¹

- Evaluation d'anomalies congénitales des artères coronaires (identification précise de l'origine et du trajet du vaisseau coronaire anormal)

la présence de maladie coronarienne n'est par conséquent pas recommandée pour l'instant.

EXPOSITION AUX RAYONS ET RISQUE NÉOPLASIQUE/PRODUIT DE CONTRASTE

Le choix d'une méthode d'imagerie doit s'appuyer sur ses performances spécifiques mais doit également prendre en compte ses effets secondaires potentiels ainsi que les risques liés à la procédure. Autrement dit, le rapport risque-bénéfice doit être calculé pour chaque patient.

L'exposition aux radiations confère un risque d'induction de tumeur fatale. Ce problème doit être présent à l'esprit de tout clinicien lors de prescription d'examen radiologiques impliquant une exposition aux radiations tels le CT-scan, les examens de médecine nucléaire ou la coronarographie, et le bénéfice doit l'emporter sur le risque.¹⁰ La dose reçue par le patient est généralement exprimée en milliSievert (mSv) : le **tableau 6** résume les doses moyennes administrées au patient lors des différents examens et nous avons indiqué à titre de comparaison la dose moyenne d'irradiation naturelle en Suisse (3 mSv). Le risque d'induction de tumeur fatale augmente avec le nombre de mSv reçus mais reste relativement faible avec les procédures actuelles si on le compare au risque naturel de développer un cancer dans sa vie (20-30%). Un surplus de risque de 1/1000 n'est toutefois pas négligeable et il est primordial d'éviter toute irradiation inutile. On doit en particulier se rappeler que le risque sera d'autant plus élevé que le patient est jeune au moment de l'exposition, avec une diminution rapide dès 30 ans, ce qui limite l'utilisation d'examen irradiants dans le dépistage des maladies cardiovasculaires chez les patients jeunes et asymptomatiques.¹¹

Tableau 6. Doses moyennes d'irradiation en imagerie cardiaque

Procédure	Doses efficaces (mSv)	Risque (ordre de grandeur) ¹²
Radiographie du thorax	0,02	Négligeable (1 sur 1 000 000)
Radiographie du bassin	1	Minime (1 sur 100 000)
PET cardiaque (perfusion ou viabilité)	2-4	Très faible (1 sur 10 000)
Coronarographie diagnostique (5-10 min)	2-4	Très faible (1 sur 10 000)
CT coronaire (gating prospectif)	3-4	Très faible (1 sur 10 000)
Radioactivité naturelle suisse en une année	3	Très faible (1 sur 10 000)
Scintigraphie myocardique (^{99m} Tc)	4-8	Très faible (1 sur 10 000)
CT coronaire (gating rétrospectif)	10-14	Faible (1 sur 1000)
Scintigraphie myocardique thallium (²⁰¹ Tl)	18-20	Faible (1 sur 1000)

L'exposition au produit de contraste iodé, dans le cadre d'une coronarographie ou d'un angio-CT, comporte un risque d'effets secondaires systémiques. On retient d'une part un risque de réaction allergique sévère chez 0,2 à 0,7% des patients¹¹ et, d'autre part, le risque d'induire une insuffisance rénale aiguë (IRA). L'exposition au produit de contraste iodé est en effet la cause numéro un d'IRA en milieu hospitalier. Cette complication touche principalement les sujets âgés, diabétiques ou insuffisants cardiaques, en particulier en cas d'insuffisance rénale préexistante (risque augmenté dès créatinine sérique > 133 µmol/l ou clairance à la créatinine < 60 ml/min), et le risque individuel peut être estimé à l'aide d'un score.¹² Chez ces patients, le risque doit être minimisé par correction de tous les facteurs modifiables (déshydratation, dose et osmolalité du produit de contraste, médicaments néphrotoxiques) avant l'examen.¹³

L'avantage évident de l'IRM sur le CT réside dans l'absence d'exposition aux radiations et au produit de contraste iodé. L'exposition à de forts champs magnétiques n'a pas été reconnue délétère et l'administration intraveineuse de gadolinium, aux doses habituellement utilisées en imagerie cardiaque, est sûre. La seule exception concerne les patients en insuffisance rénale terminale chez lesquels le développement d'une fibrose systémique néphrogénique – une maladie fibrosante invalidante de la peau – a été décrite en relation avec l'administration de gadolinium.¹⁴ Il est ainsi recommandé de ne pas injecter de gadolinium chez les patients avec une clairance à la créatinine < 20 ml/min.

CONCLUSION

Les nouvelles techniques d'imagerie cardiaque non invasive évoluent très rapidement et offrent de nouveaux outils diagnostiques performants. En ce qui concerne la



morphologie et la fonction ventriculaire, l'échocardiographie reste la modalité d'imagerie initiale de choix. L'IRM constitue un moyen d'imagerie morphologique extrêmement performant, particulièrement indiqué pour les patients souffrant de cardiopathie congénitale ou dont l'évaluation échocardiographique est rendue difficile en raison d'une mauvaise échogénicité. En ce qui concerne l'évaluation morphologique des artères coronaires, l'imagerie non invasive par angio-CT se développe rapidement et sa résolution permet une évaluation satisfaisante du diamètre de la lumière coronaire en l'absence de calcifications. Toutefois, cette technique ne peut encore se substituer dans de nombreuses situations à la coronarographie. De plus, elle comporte pour l'instant encore une exposition aux rayons supérieure à celle de la coronarographie diagnostique, et

surtout n'a pas la possibilité d'y adjoindre un geste thérapeutique s'il est indiqué. ■

Adresses

Drs Pierre Monney et Xavier Jeanrenaud
Service de cardiologie
Drs John O. Prior et Angelika Bischof Delaloye
Service de médecine nucléaire
Drs Elena Rizzo et Salah Dine Qanadli
Service de radiodiagnostic et de radiologie interventionnelle
CHUV, 1011 Lausanne

Dr Didier Locca
Département de cardiologie, CMR Unit
Royal Brompton Hospital, London
Royaume-Uni

Implications pratiques

- > L'échocardiographie reste l'examen de première intention pour l'évaluation de la morphologie et de la fonction VG
- > L'IRM est un excellent examen de substitution pour les patients peu échogènes ainsi que ceux méritant un examen approfondi de la fonction du ventriculaire droit ou porteurs de malformation cardiaque à l'âge adulte
- > Au vu de sa forte valeur prédictive négative, le CT coronaire a sa place dans le dépistage de la maladie coronarienne pour des patients bien sélectionnés
- > La recherche d'une anomalie coronarienne chez le jeune devrait être réalisée par IRM compte tenu de l'absence de radiations

Bibliographie

- 1 ** Hendel RC, Patel MR, Cramer CM, Poon M. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. A report of the American college of cardiology foundation quality strategic directions committee appropriateness criteria working group. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1475-97.
- 2 Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, et al. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): A report of the American college of cardiology foundation quality strategic directions committee appropriateness criteria working group and the American society of nuclear cardiology endorsed by the American heart association. *JACC* 2005;8:1587-605.
- 3 Lang RM, Mor-Avi V, Sugeng L, et al. Three-dimensional echocardiography: The benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2053-69.
- 4 Krenning BJ, Szili-Torok T, Voormolen MM, et al. Guiding and optimization of resynchronization therapy with dynamic three-dimensional echocardiography and segmental volume-time curves: A feasibility study. *Eur J Heart Fail* 2004;6:619-25.
- 5 * Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. European Society of cardiology; Society for cardiovascular magnetic resonance. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;6:727-65.
- 6 * Achenbach S, Daniel WG. Current role of cardiac computed tomography. *Herz* 2007;32:97-107.
- 7 O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American college of cardiology/American heart association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-40.
- 8 Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: Clinical experience. *J Nucl Med* 2007;48:696-703.
- 9 Clarke GD, Eckels R, Chaney C, et al. Measurement of absolute epicardial coronary artery flow and flow reserve with breath-hold cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 1995;91:2627-34.
- 10 ** Picano E. Informed consent and communication of risk from radiological and nuclear medicine examinations: How to escape from a communication inferno. *BMJ* 2004; 329: 849-51.
- 11 Martin CJ. Effective dose: How should it be applied to medical exposures? *Br J Radiol* 2007;80:639-47.
- 12 * Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patient at risk. *Kidney Int* 2006;69:S11-5.
- 13 * Solomon R, Deray G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk: Practical recommendations. *Kidney Int* 2006;69:S51-3.
- 14 High WA, Ayers RA, Chandler J, et al. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:21-6.

* à lire

** à lire absolument