

Infection urinaire chez le nourrisson hospitalisé pour émaciation sévère dans quatre hôpitaux de Brazzaville

Urinary tract infection in infants hospitalized for severe wasting in four hospitals of Brazzaville

Ollandzobo Ikobo LC ^{1,2}, Missambou Mandilou SV¹, Mezokeng Foze CR¹, Ngoulou BPS¹, Mabialaabela JR^{1,2}.

1 : Service de pédiatrie nourrissons, CHU de Brazzaville, Brazzaville, Congo

2 : Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi, Brazzaville, Congo

Correspondance : Docteur Lucie Charlotte Ollandzobo Ikobo, Épouse Atipo – Ibara Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi, Brazzaville, Congo. Service de Pédiatrie nourrisson, CHU de Brazzaville, Brazzaville, Congo. BP : 32 Email : lucieatipo@hotmail.fr

RESUME

Introduction : la comorbidité émaciation sévère et infection urinaire (IU) est fréquente en pédiatrie.

Objectif : déterminer la prévalence de l'IU chez le nourrisson hospitalisé pour émaciation sévère dans quatre hôpitaux de Brazzaville, décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques, identifier les germes et les facteurs liés au décès. **Méthodes** : il s'agissait d'une étude multicentrique à recueil prospectif et analytique réalisée dans quatre hôpitaux de Brazzaville durant six mois. Elle a porté sur les nourrissons hospitalisés pour émaciation sévère et présentant des signes d'IU (signes cliniques d'IU avec une uroculture positive). Une étude descriptive et analytique a été faite, les proportions ont été comparées à l'aide du test de khi carré de Pearson. **Résultats** : la prévalence de l'IU chez le nourrisson présentant une dénutrition sévère était de 29,8%. L'âge moyen était de 10±5,6 mois, la sex ratio de 0,9. L'émaciation sévère sans œdème était la forme la plus rencontrée, 60% des cas. Le tableau clinique était dominé par la fièvre (66,7%) et des troubles digestifs à type de diarrhée (45,7%) et vomissements (26,7%). L'*Escherichia Coli* était isolé dans 43,6%. L'échographie de l'arbre urinaire révélait un cas de dilatation pyélocalicelle bilatérale, un cas d'hydronephrose bilatérale associée à une vessie de lutte et à un cas de méga-uretère ; les valves de l'urètre postérieur ont été retrouvées chez deux enfants. Les facteurs associés à la survenue de l'IU étaient l'alimentation par substitut de lait (p=0,03) et la stagnation staturo-pondérale (p=0,001) ; et ceux liés au décès étaient l'émaciation sévère sans œdèmes (p=0,03), l'anémie sévère (p=0,05) et la déshydratation sévère (p=0,01). **Conclusion** : la prévalence de l'IU chez le nourrisson présentant une émaciation sévère est élevée. D'où la nécessité de réaliser un bilan morphologique, en raison de la fréquence élevée de l'association de la forme sans œdèmes-IU et des uropathies malformatives.

Mots clés : infection urinaire, émaciation sévère, nourrissons, Brazzaville.

SUMMARY

Introduction: The association of severe wasting and urinary tract infection (UTI) is frequent in pediatrics. **Objective**: to determine the prevalence of UTI in infants hospitalized for severe wasting in four hospitals in Brazzaville, to describe the epidemiological, clinical and paraclinical characteristics, to identify the germs and the factors related to death. **Methods**: This was a multicenter study with prospective and analytical data collection carried out in four hospitals in Brazzaville during six months. The study included infants hospitalized for severe wasting and with signs of UTI (clinical signs of UTI with a positive urine analysis). A descriptive and analytical study was done, proportions were compared using Pearson's chi-square test. **Results**: The prevalence of UTI in infants with severe wasting was 29.8%. The mean age was 10±5.6 months; the male to female ratio was 0.9. Severe wasting without edema was the most common form, accounting for 60% of cases. The clinical presentation was dominated by fever (66.7%) and GI disorders such as diarrhea (45.7%) and vomiting (26.7%). *Escherichia coli* was found in 43.6%. Ultrasound of the urinary tract revealed one case of bilateral pyelocalic dilatation, one case of bilateral hydronephrosis associated with a struggle bladder and one case of mega-ureter; the valves of the posterior urethra were found in two children. The factors associated with the occurrence of UTI were bottle feeding (p=0.03) and failure to thrive (p=0.001); and those associated with death were severe wasting without edema (p=0.03), severe anemia (p=0.05) and severe dehydration (p=0.01). **Conclusion**: The prevalence of UTI in infants with severe wasting is high. There is a need of performing

a morphological assessment, because of the high frequency of the association of the severe wasting without edema - UTI and malformative uropathies.

Key words: urinary tract infection, severe wasting, infants, Brazzaville.

INTRODUCTION

L'infection urinaire (IU) occupe le troisième rang des infections bactériennes les plus courantes chez les enfants dans les pays en développement [1]. Certains facteurs liés à l'hôte (uropathies malformatives, urolithiase, vidence incomplète de la vessie et l'absence de circoncision chez les garçons) prédisposent les enfants à l'IU [2]. Elle se manifeste chez le nourrisson par un tableau clinique protéiforme rendant difficile le diagnostic et serait plus fréquente chez les enfants dénutris, son risque de survenue augmente avec la gravité de la dénutrition [3, 4]. L'émaciation sévère est caractérisée par une baisse de l'immunité expliquant une prédisposition aux infections et constitue une situation morbide multifactorielle. L'étude avait pour objectif de déterminer la prévalence de l'IU chez le nourrisson présentant une émaciation sévère, d'en décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques, d'identifier les facteurs liés au décès.

METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique, conduite du 1^{er} juin au 30 novembre 2020 dans les services de pédiatrie de quatre hôpitaux de la ville de Brazzaville : le Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville (CHU-B), l'Hôpital Spécialisé Mère-Enfant Blanche Gomes, l'Hôpital de Référence de Talangai et l'Hôpital de Base de Makélékélé. Une attestation de recherche (n°08/UMNG.FSSA.V-DOY) délivrée par la Faculté des Sciences de Santé de l'Université Marien NGOUABI de Brazzaville et une clairance éthique (n°269/MRSIT/IRSSA/CERSSA) du Comité d'Éthique de la Recherche en Sciences de la Santé du Congo étaient obtenues. L'échantillonnage était de type exhaustif. Tous les nourrissons hospitalisés pour émaciation sévère diagnostiquée à l'admission et présentant des signes cliniques d'IU et une uroculture positive ont été inclus. Le consentement des parents en constituait un préalable. Les variables d'étude concernaient les nourrissons et leurs parents. Pour les nourrissons, il s'agissait des variables

épidémiologiques (âge, sexe, rang dans la fratrie, antécédents personnels), cliniques (motif d'admission, signes cliniques, type de dénutrition), paracliniques (bandelette urinaire, numération formule sanguine, C-Réactive protéine, examen cyto bactériologique des urines ou uroculture, échographie de l'arbre urinaire, cystographie rétrograde) et évolutives (guérison). Pour les parents, les variables étaient sociodémographiques (âge, niveau d'instruction, profession, structure du foyer, niveau socioéconomique de la famille). L'évaluation de l'état nutritionnel reposait sur les normes et standards de l'Organisation Mondiale de la Santé [5]. L'appréciation du niveau socioéconomique de la famille reposait sur la classification de Gayral – Taminh [6]. La collecte des données était faite sur à l'aide d'une fiche d'enquête préétablie et le recueil des urines à l'aide d'une poche à urine (Urinocol®) précédé d'une toilette de la région urétrale ou vulvaire à l'aide de savon ou de lingettes, suivie d'un rinçage à l'eau et la réalisation de la bandelette urinaire (BU). Pour tous les nourrissons ayant une BU positive (détection des nitrites et/ou des leucocytes [7]), les urines étaient acheminées au laboratoire du CHU-B ou au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP) de Brazzaville pour la réalisation de l'examen cyto bactériologique (ECBU). L'échographie de l'arbre urinaire était réalisée chez tous les nourrissons ayant un ECBU positif (présence d'une leucocyturie > 10⁴/ml, d'une bactériurie et d'un germe [1]) et une cystographie rétrograde chez ceux dont l'échographie était pathologique. L'IU se définissait selon les critères de KASS par une bactériurie > 100 000 Germes / ml et une leucocyturie > 10 000 leucocytes/ml [1]. L'analyse statistique avait été faite à l'aide des logiciels Microsoft Excel version 2013 (confection de la base des données) et Word (saisie). Dans un premier temps, une étude descriptive a été faite ; puis afin d'identifier les facteurs de risque de survenue de l'IU et ceux liés au décès, une étude analytique a été réalisée avec détermination des Odd Ratio (OR) et de leur Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%). La comparaison des proportions était faite à l'aide du test

de khi carré de Pearson. L'identification des facteurs de confusion s'est appuyée sur l'ajustement par la méthode des Logits ; dans tous les cas, le seuil de significativité était inférieur à 5%.

RESULTATS

Au total 201 nourrissons présentant une émaciation sévère ont été inclus, parmi lesquels 60 avaient une infection urinaire, soit une prévalence de 29,8%. L'âge moyen était de 10±5,6

mois (extrêmes : un et 28 mois). Ils étaient de sexe féminin dans 31 cas (52%), soit une sex ratio de 0,9. Treize garçons (44,8%) sur les 29 qui présentaient une IU étaient circoncis. Il y avait un antécédent d'hospitalisation antérieure chez sept enfants (11,7%). Les autres caractéristiques sociodémographiques et cliniques des nourrissons sont résumées dans le tableau I, et dans le tableau II se trouvent les caractéristiques biologiques et morphologiques.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des nourrissons

	Fréquence (%)
Tranches d'âge	
- 1 – 5 mois	12 (20)
- 6 – 11 mois	27 (45)
- 12 – 17 mois	14 (23,3)
- 18 – 23 mois	06 (10)
- 24 – 30 mois	01 (1,7)
Rang dans la fratrie	
- 1 – 3	40 (66,7)
- 4 – 6	18 (30)
- > 6	02 (3,3)
Statut vaccinal	
- A jour	46 (67,7)
- Non à jour	14 (23,3)
Type d'alimentation	
- Diversification	41 (68,3)
- Lait maternel	09 (15)
- Allaitement partiel	06 (10)
- Substitut de lait exclusif	04 (6,7)
Motifs d'hospitalisation	
- Fièvre	40 (66,7)
- Diarrhée	27 (45)
- Vomissement	16 (26,7)
- Toux	02 (3,33)
- Douleurs abdominales	02 (3,33)
- Pyurie	01 (1,72)
- Autres*	15 (25)
Examen physique	
Etat de conscience :	
- Bon état d'éveil	51 (85)
- Altération de la conscience	09 (15)
Coloration :	
- Bonne coloration	29 (48,3)
- Anémie modérée	19 (31,7)
- Anémie sévère	12 (20,7)
Température :	
- Fièvre	42 (70)
- Apyrexie	18 (30)

Déshydratation :

- Déshydratation légère	32 (53,3)
- Déshydratation modérée	22 (36,7)
- Déshydratation sévère	06 (10)

Type de dénutrition

- Dénutrition sévère sans œdèmes	36 (60)
- Dénutrition sévère avec œdèmes	16 (27)
- Dénutrition mixte	08 (13)

*crises convulsives, détresse respiratoire, dermatose bulleuse, Œdèmes généralisés, perte pondérale, refus de tété, stagnation pondérale.

Tableau II. Caractéristiques biologiques et morphologiques des nourrissons

	Fréquence (%)
Bandelette urinaire positive (n = 60)	
- Leucocytes et nitrites	38 (63,3)
- Leucocytes seules	19 (31,7)
- Nitrites seules	03 (05)
CRP (n = 34)	
- Elevée	30 (88,2)
- Normale	04 (11,8)
Numération formule sanguine (n = 51)	
- Hyperleucocytose (GB>10000)	33 (64,7)
- GB normaux	18 (35,3)
Germes isolés à l'uroculture (n = 60)	
- <i>Escherichia coli</i>	28 (46,7)
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (26,7)
- <i>Staphylococcus aureus</i>	10 (16)
- <i>Enterobacter faecalis</i>	02 (3,3)
- <i>Serratia ficaria</i>	02 (3,3)
- <i>Streptocoque agalactiae</i>	02 (3,3)
Echographie de l'arbre urinaire (n = 34)	
- Normale	31 (81,8)
- Pathologique*	03 (8,2)

* Dilatation pyelocalicielle bilatérale : 1 cas, hydronéphrose bilatérale et méga-uretère : 1 cas, vessie de lutte et hydronéphrose bilatérale : 1 cas. Une urétéro-cystographie rétrograde était réalisée chez ces trois enfants. Elle avait révélé des valves de l'urètre postérieur dans deux cas.

L'enfant vivait dans un foyer biparental dans 50 cas (83%) et monoparental dans 10 cas (17%). Le niveau socioéconomique de la famille était bas dans 28 cas (47%), moyen dans 26 cas (43%) et élevé dans six cas (10%). Les mères étaient âgées de moins de 20 ans dans trois cas (5%), de 20 à 29 ans : 34 (56,7%), de 30 à 40 ans : 19 (31,6%), et au-delà de 40 ans : 04 (6,7%). Elles avaient un niveau d'instruction primaire et en-dessous dans 12 cas, secondaire dans 35 cas et supérieur dans 13 cas. Pour ce qui est des modalités évolutives de l'IU, une guérison avait été obtenue chez 34 des 60 nourrissons, 16 étaient décédés, 6 sortis contre

avis médical et une récurrence avait été notée dans 4 cas. Les facteurs associés au décès étaient la déshydratation sévère (OR=14[1,90 – 103] ; p=0,012) ; l'anémie sévère (OR=4,4[1,05 – 18,4] ; p=0,05) et l'émaciation sévère sans œdèmes (OR=7,50[0,88 – 63,7] ; p=0,039).

DISCUSSION

La prévalence de l'IU chez le nourrisson hospitalisé pour émaciation sévère était de 29,8%. Elle est plus élevée que celle rapportée dans la population générale [8]. Les résultats varient d'une étude à une autre et sont de l'ordre de 8% à 50,8% [8-11]. La différence des approches

méthodologiques expliquerait cette variation. La répartition selon le sexe est équitable comme pour certains auteurs [11]. Par contre, d'autres ont rapporté une prédominance masculine [12, 13], bien qu'une prédominance féminine soit communément rapportée [14, 15]. Les différences méthodologiques (taille de l'échantillon, fourchette d'âge ou autres biais de sélection) expliqueraient cette discordance. Dans 68,3% des cas les nourrissons étaient sous diversification alimentaire, contre 6,7% sous substituts de lait de mère. L'on sait qu'une diversification alimentaire mal conduite est un facteur non négligeable de survenue de l'émaciation, entraînant à son tour un déficit immunitaire qui augmente la vulnérabilité aux infections (digestive entre autres) [16]. Seuls 44,8% des garçons étaient circoncis. L'IU est fréquente chez le garçon non circoncis [17]. En effet, l'espace entre le prépuce et le pénis représente un milieu propice à la colonisation de l'urètre par des microorganismes uropathogènes [18]. Le niveau socioéconomique était bas dans 46,7% des cas, comme en Côte d'Ivoire [19]. La fièvre (66,7%), la diarrhée (45%) et les vomissements 26,7%) étaient les principales manifestations cliniques retrouvées. Des résultats similaires, concernant précisément la fièvre, avaient été rapportés en Inde (59,3%) et au Sénégal (28,7%) [11, 21]. Les signes d'appel urinaire étaient quasi absents dans ce travail. Ce constat n'est pas surprenant lorsqu'on sait que les signes d'IU sont souvent non spécifiques chez le nourrisson [7]. Le plus grand nombre de nourrissons (60%) avec IU présentait une émaciation sévère sans œdèmes, ce qui est quasiment le cas en Afrique [12, 20-22]. Les facteurs associés à la survenue d'IU chez le nourrisson avec dénutrition étaient le rang compris entre le 3^{ème} et le 6^{ème} (OR=0,39[0,20 – 0,75] ; p=0,005], la tranche d'âge de 18 à 24 mois (OR=0,17[0,05 – 0,56] ; p= 0,003), l'alimentation par substituts de lait de mère (OR=10,2[1,11 – 94,4] p=0,030), la stagnation staturo-pondérale (OR=3,39[1,63 – 7,05] ; p=0,001), la fièvre isolée (OR=5,21[2,53 – 10,7] ; p<0,001), les parents non scolarisés (p=0,023) et l'appartenance à un foyer monoparental (OR=0,35[0,16 – 0,76] ; p=0,005). Ce constat suggère qu'il peut être utile d'appliquer des mesures préventives de l'IU en cas d'émaciation sévère.

Du point de vue biologique, il avait été noté une hyperleucocytose (64,7%) et une CRP positive (88,2%), comme rapportés par d'autres auteurs [11]. Cependant, même en absence de signes inflammatoires biologiques, le diagnostic d'IU chez l'enfant avec émaciation sévère ne devrait pas être récusé en raison de la baisse de l'immunité. *Escherichia coli* (45%) et *Klebsiella pneumoniae* (25%) ont été les principaux germes isolés. Ce constat est classique dans la littérature [23]. L'échographie de l'arbre urinaire était pathologique dans trois cas (un cas de dilatation pyélocalicelle bilatérale, un cas d'hydronéphrose bilatérale associée à un méga-urètre, un cas d'hydronéphrose bilatérale et vessie de lutte). L'urétéro-cystographie rétrograde de deux des trois cas avait permis de retrouver des valves de l'urètre postérieur. À Dakar, 26 cas de malformations avaient été retrouvés dont 16 reflux vésico-urétéraux [20]. Ce qui s'expliquerait par le caractère récidivant de l'IU sur dénutrition sévère [1].

Le nombre élevé de décès (26,7%) dans cette étude comparée aux résultats dans la population générale peut s'expliquer par le pronostic péjoratif reconnu à l'émaciation sévère [24, 25]. En effet, l'émaciation sévère est responsable d'une lourde mortalité surtout en cas de complications associées (déshydratation, anémie sévère).

CONCLUSION

La prévalence de l'IU chez le nourrisson hospitalisé pour émaciation sévère est élevée dans les hôpitaux de Brazzaville. Les nourrissons de sexe féminin sont les plus concernés et la dénutrition sévère sans œdèmes est la forme la plus représentée. Le tableau clinique de l'IU se résumait à la fièvre et aux troubles digestifs. Les valves de l'urètre postérieur étaient la malformation la plus fréquente. Les facteurs de mauvais pronostic étaient essentiellement la dénutrition sévère sans œdèmes, l'anémie sévère et la déshydratation sévère. Le dépistage systématique et la prise en charge adéquate de l'IU chez le nourrisson présentant une émaciation sévère s'avère un moyen non négligeable pour réduire la morbi-mortalité liée à la dénutrition.

REFERENCES

1. Srivastava RN, Bagga A. Urinary tract infection. In: Srivastava RN, Bagga A, editors. *Pediatr Nephrol*. 4th ed. New Delhi: Jaypee; 2005: 235 – 64.
2. Roberts JA. Factors predisposing to urinary tract infections in children. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(4):517 – 22.
3. Abelatif BE, Abdeldjalil MA, Noureddine KH. Infections urinaires de l'enfant, Recommandations pratiques. *Nephrol Pediatr* 2016 : 5 – 6.
4. Bagga A, Tripathi P, Jatana V, Hari P, Kapil A, Srivastava RN et al. Bacteriaria and urinary tract infections in malnourished children. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18(4) : 366 – 70.
5. OMS. Malnutrition : Principaux repères. Juin 2021. Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
6. Gayral – Taminh M, Arnaud C, Parant O, Fournie A, Reme JM, Grandjean H. Grossesses et accouchements des femmes originaires du Maghreb et d'Afrique noire suivies à la maternité de Toulouse. *J Gynecol Obstetr Biol Reprod* 1999; 28: 462 – 71.
7. Schlaepfer R, Chaux-de-Fonds L. Diagnostic et traitement de l'infection urinaire de l'enfant. *Paediatrica* 2013;24 (4) : 10 – 3.
8. Uwaezuoke SN, Ndu IK and Eze IC. The prevalence and risk of urinary tract infection in malnourished children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2019; 27;19(1):261.
9. Kala UK, Jacobs DWC. Evaluation of urinary tract infection in malnourished black children. *Ann Trop Paediatr* 1992;12(1): 75 – 81.
10. Sunguya BFP, Koola JI, Atkinson S. Infections associated with severe malnutrition among hospitalised children in East Africa. *Tanzan Health Res Bull* 2006;8(3):189-92.
11. Kumar SA, Gowthami TG. Prevalence of urinary tract infection in malnourished children aged 6 months to 5 years attending tertiary care centre. *Int J Contemp Pediatr* 2019;6(5):1814 – 17.
12. Rabasa AI. Urinary Tract Infection in Severely Malnourished Children at the University of Maiduguri Teaching Hospital. *J Trop Pediatr* 2002; 48(6): 359-61.
13. Ali SM, Meshram HS. A hospital-based study of severe acute malnutrition in infants less than six months and comparison with severe acute malnutrition in children 6 – 60 months. *Sri Lanka J Child Health*. 2017; 46(3): 234 – 37.
14. Lobel B, Soussy C. Les infections urinaires. Springer, Paris, 2007, 242 p.
15. AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. *Med Mal Infect*. 2008 (26);385:S203 – 52.
16. Musimwa AM, Kitoko HT, Wakamb GK, Okitotsho SW, Numbi OL. Concentration sérique en fer au cours de la malnutrition de l'enfant: cas d'une zone urbaine et rurale en République Démocratique Congo. *Pan Afr Med J*. 2018; 31:55.
17. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: A systemic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005; 90(8): 853 – 8.
18. Skaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(4): 302 – 8.
19. Orega M, Oulai M, Cisse L, Niangue-Beugre M, Soro-Kone M, Migan Y, et al. Malnutrition et infections pulmonaires dans un service de pédiatrie en milieu tropical. *Med Afr Noire* 1993;40(10).
20. Moreira C, Diouf S, Ka S, Si D, Ouatar A, Sylla A, et al. Infections des voies urinaires et malnutrition de l'enfant au CHU de Dakar (à propos de 87 cas). *Arch Pediatr* 2005 ; 12(6) : 1038 – 39.
21. Suliman OS, Salih MA, Karrar ZA, Mohammed AO, Helsing C. Acute phase reactants in Sudanese children with severe protein-energy malnutrition. *Sudan J Paediatr*. 2011;11(1):48-59.
22. OMS | Prise en charge communautaire de la malnutrition aigüe sévère [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 1 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/maternal-child-adolescent/documents/a91065/fr>
23. Otsira Ngoyi EN, Mabilia Babela JR, Mouengue M, Moyen GM. Étude bactériologique des infections urinaires chez le nourrisson au centre hospitalier et universitaire de Brazzaville (CHUB). *Arch Pediatr*. 2012;19(10):1121 – 22.
24. Mikolele-Bilombo C, Ahoui-Apendi C, Atipo-Ibara Ollandzobo LC, Ocko Gokaba Lethso T, Mabilia Babela JR, Ibara JR. Anomalies de l'hémodogramme au cours de la dénutrition sévère chez l'enfant au CHU de Brazzaville. *J Afr Pediatr Genet Med*. 2019 ; 9 : 51-56.
25. Mikolele-Bilombo C, Atipo-Ibara Ollandzobo LC, Missambou Mandilou SV, Ocko Gokaba Lethso T, Simo Louokdom J, Ahoui-Apendi C et al. Biological Profile of the Undernourished Child Hospitalized at the CHU of Brazzaville. *Int J Health Sc Research*. 2021; 11: 263 – 71.