



Article Original

Profil Épidémioclinique et Étiologies des Pancytopénies Fébriles à Yaoundé

Clinical Features and Etiologies of Febrile Pancytopenia in Yaounde

Hermine Abessolo Abessolo^{1,2,3}, Michel Nkollo⁴, Amene Winnie¹, Toby Roselyne¹, Raissa Marie Josée Bakmano⁵, Magloire Biwolé Sida⁴

Affiliations

1. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun
2. Département de Microbiologie, hématologie, Parasitologie et Maladies Infectieuses. Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Garoua
3. Département des Sciences Fondamentales. Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques de Sangmélima, Université d'Eboulawa, Cameroun
4. Institut Supérieur de Technologie Médicale (ISTM)
5. Département de Microbiologie, parasitologie, Hématologie, Immunologie et Maladies Infectieuses. Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé 1

Auteur correspondant

Hermine Abessolo Abessolo, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales. Hôpital Central de Yaoundé, Cameroun
Email : drabesso@yahoo.fr

Mot clés : pancytopénie, fièvre, étiologie, Hôpital Centrale Yaounde

Key words: pancytopenia, fever, etiology, Yaounde Centrale Hospital

Article history

Submitted: 11 December 2024
 Revisions requested: 6 January 2025
 Accepted: 24 January 2025
 Published: 27 January 2025

RÉSUMÉ

Introduction. La pancytopénie est la présence simultanée d'une anémie, d'une leucopénie et d'une thrombopénie à l'hémogramme. Son association à la fièvre est fréquente. Ses étiologies sont variées. Le but de notre étude était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et étiologiques de la pancytopénie fébrile dans le service de médecine interne de l'Hôpital Central de Yaoundé. **Méthodologie.** Étude monocentrique, rétrospective, descriptive portant sur les dossiers des patients ayant présentés une pancytopenie fébrile hospitalisés dans un service de Médecine interne entre janvier 2022 et décembre 2023. Nous avons analysé les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients et nous avons relevé les différentes étiologies des pancytopénies fébriles. **Résultats.** Au total 67 dossiers ont été sélectionnés. Le sexe féminin dominait avec un sex ratio hommes/femmes de 0,82. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 30 à 39 ans. Les signes cliniques étaient dominés par la pâleur (84,00%), l'asthénie (70,00%), la splénomégalie (46,99%). Le taux moyen d'hémoglobine était de 7,05 g/dL, le taux moyen de leucocytes était de 2,16 G/L et celui des plaquettes était de 63,29 G/L. Les étiologies étaient dominées par les infections (68,50%), principalement le VIH (23,88%), le paludisme (16,41%), co-infection VIH/tuberculose (11,94%). Suivies des hémopathies (16,50%). Nous n'avions pas d'étiologie dans 15%. **Conclusion.** La recherche étiologique des pancytopénies fébriles reste dominée par les infections et devrait faire réaliser un myélogramme au minimum.

ABSTRACT

Introduction. Pancytopenia is the simultaneous presence of anemia, leukopenia and thrombocytopenia on the blood count. It is frequently associated with fever. Its etiologies are varied. The aim of our study was to describe the epidemiological, clinical and etiological aspects of febrile pancytopenia in the internal medicine department of Yaoundé Central Hospital. **Methodology.** A monocentric, retrospective, descriptive study of the records of patients with febrile pancytopenia hospitalized in an internal medicine department between January 2022 and December 2023. We analyzed the clinical and biological characteristics of these patients and identified the various etiologies of febrile pancytopenia. **Results.** A total of 67 cases were selected. Females predominated, with a male/female sex ratio of 0.82. The most common age group was 30 to 39 years. Clinical signs were dominated by pallor (84.00%), asthenia (70.00%) and splenomegaly (46.99%). Mean hemoglobin was 7.05 g/dL, mean leukocytes 2.16 G/L and mean platelets 63.29 G/L. Etiologies were dominated by infections (68.50%), mainly HIV (23.88%), malaria (16.41%), HIV/tuberculosis co-infection (11.94%). Followed by haemopathies (16.50%). We had no etiology in 15%. **Conclusion.** The etiological investigation of febrile pancytopenia is still dominated by infections, and a myelogram should be performed as a minimum.

INTRODUCTION

La pancytopenie est la baisse des 03 paramètres de l'hémogramme : leucocytes ; hémoglobine et plaquettes ; en deçà des valeurs de références pour l'âge et le sexe. La pancytopenie sera dite fébrile si elle est associée à une élévation de la température. La diminution de ces 03 lignées peut être de gravité variable, parallèle ou dissociée prédominant sur une ou deux d'entre elles [1]. Il ne s'agit pas d'une pathologie en soi, mais la résultante d'une pathologie sous-jacente pouvant être de mécanisme centrale, périphérique ou mixte [2].

Les données de la littérature révèlent que les étiologies des pancytopenies varient en fonction des facteurs géographiques, socio-économiques et nutritionnels. Dans les pays développés les hémopathies malignes sont les principales causes. Alors que dans les pays en voies de développement les carences vitaminiques et les infections en particulier le VIH constituent les principales étiologies [3,4,5,6,7,8].

Au Cameroun, il y'a très peu des données dans la littérature portant sur les étiologies des pancytopenies fébriles, raison pour laquelle nous nous sommes proposés de déterminer le profil épidémiologique, clinique et étiologique des pancytopenies fébriles au service de Médecine Interne de l'Hôpital Central de Yaoundé (HCY).

MATERIELS ET METHODES

Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée à l'HCY qui est une formation sanitaire de deuxième catégorie située en plein centre-ville de la capitale du Cameroun Yaoundé. Il fait partie des hôpitaux de références à caractère social de la région. L'unité de médecine interne comprend les spécialités suivantes : l'infectiologie ; l'hématologie ; l'oncologie ; la rhumatologie ; la neurologie l'hépatogastroentérologie ; la dermatologie ; la psychiatrie ; la gériatrie et la cardiologie.

Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive, monocentrique avec collecte rétrospective des données portant sur les dossiers des patients ayant été hospitalisés dans le service de Médecine Interne durant la période allant du 1er Janvier 2022 au 31 Décembre 2023. Nous avons utilisé une technique d'échantillonnage consécutif exhaustif non probabiliste des dossiers de patient remplissant les critères d'inclusions.

Procédure

Après obtention des autorisations de recherche auprès des différents responsables hospitaliers. Une fiche d'enquête a été établie et remplie pour tout dossier de patient présentant une pancytopenie fébrile quel que soit la cause. La pancytopenie fébrile était définie par la présence :

- D'un taux d'hémoglobine < 10 g/dl
- D'un taux de GB < 4 Giga/L, avec un taux de PNN < 1.5 Giga/L
- D'un taux de plaquettes < 150 Giga/L)
- Une température $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$

Les dossiers inexploitable ainsi que ceux présentant une pancytopenie sans fièvre ont été exclus de l'étude.

Les variables ci –après ont été collectées :

- Variables sociodémographiques : âge, sexe, lieu de résidence, profession, statut matrimonial
- Caractéristiques cliniques : signes cliniques à l'entrée, antécédents et Signes de gravité
- Données para cliniques : Numération et formule sanguine ainsi que le taux de réticulocytes, résultat du Myélogramme, les résultats de la Biopsie ostéo-médullaire (BOM) , les résultats microbiologiques (sérologies VIH et Hépatites virales, recherche de BAAR, Goutte épaisse)

Les données recueillies ont été analysées à l'aide du logiciel MICROSOFT EXCEL 365.

RESULTATS

Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Nous avons colligé 67 cas de pancytopenies fébriles, sur 2837 dossiers de patients, soit une prévalence de 2,36%. Nous avons observé une prédominance féminine n=39 (58,00%) avec un sex ratio hommes/femmes de 0,72. Les patients vivaient en grande partie en milieu urbain (61,00%), et plus de la moitié n'avaient un revenu mensuel fixe. Trente-deux patients étaient mariés (48,00%), vingt-neuf étaient célibataires (43,00%) et six étaient veufs (9,00%).

Antécédents de la population d'étude

Dans notre population d'étude, 20 patients avaient une pathologie infectieuse connue (29,85%) représentée essentiellement par l'infection à VIH chez 18 patients. Les autres pathologies infectieuses étaient un cas d'hépatite B et un de tuberculose. Parmi les antécédents non infectieux, le diabète a été retrouvé chez 6 patients et près de la moitié des patients avait consommé un produit toxique (43,00%). Nous ne retrouvons pas d'antécédents chez plus de la moitié des patients (52,23%).

Tableau I: Antécédents de la population d'étude, HCY, 2022- 2023, Yaoundé, Cameroun, N=67

Antécédents	N	%
Médicaux		
Infectieux	20	29,85%
VIH	18	26,85%
Hépatite B	1	1,50%
Tuberculose	1	1,50%
Non infectieux	12	17,91%
Diabète	6	9,00%
Hypertension artérielle	4	6,00%
Lupus érythémateux disséminé	1	1,50%
Lymphome	1	1,50%
Toxicologiques	29	43,00%
Tabagisme	7	10,00%
Alcoolisme chronique	4	6,00%
Phytothérapie	18	27,00%
Aucun antécédent	35	52,23%

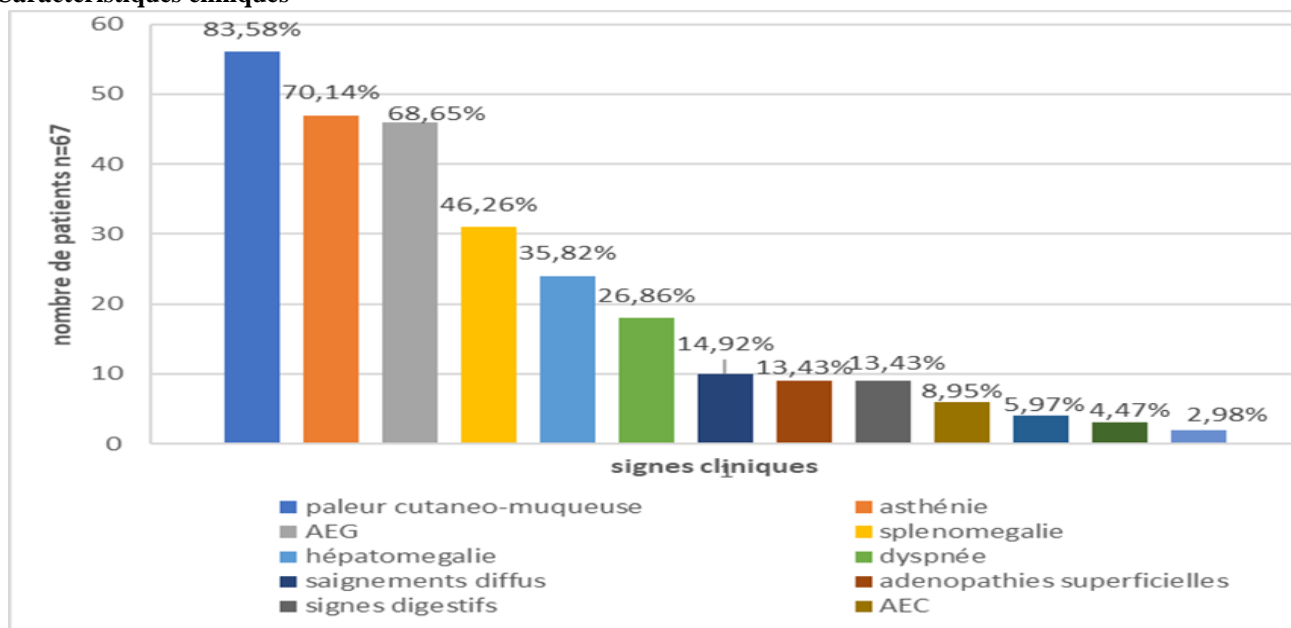
Caractéristiques cliniques

Figure 1 : Répartition de la population d'étude selon les données cliniques, HCY, 2022- 2023, Yaoundé, Cameroun, N=67

Les signes cliniques les plus fréquents étaient la pâleur cutanéomuqueuse, l'altération de l'état général, la splénomégalie et l'hépatomégalie retrouvés chez respectivement 56 (83,58%) ; 47 (70,14%) ; 31 (46,26%) et 24 (35,82%) patients.

Caractéristiques paracliniques**Hémogramme**

Le taux d'hémoglobine variait de 3,2 à 9,9 g/dl avec une moyenne de 7,05 g/dl. Vingt-quatre patients (36,00%) avaient une anémie légère, vingt-trois (34,00%) une anémie modérée, et vingt patients (30,00%) avaient une anémie sévère.

Le taux de globules blancs variait de 0,35 à 2,98 G/L avec une moyenne de 2,16 G/L et une médiane de 2,3 G/L. Le taux de polynucléaires neutrophiles variait de 0,01 à 2,03 G/L avec une moyenne de 0,98 G/L et une médiane de 1 G/L.

Le taux de plaquettes variait de 1,45 à 98 G/L avec une moyenne de 63,29 G/L et une médiane de 71 G/L.

Tableau II: Existence des saignements chez les patients en fonction du taux de plaquettes HCY, 2022- 2023, Yaoundé, Cameroun, N=67.

Taux de plaquettes (en G/L)	N	Patients avec hémorragie	%
[0 - 50]	21	7	31,00%
[51 - 100[46	3	6,90%

L'anémie était régénérative chez 44 patients (66%) et elle était arégénérative chez 23 patients (34%).

Myélogramme

Le myélogramme a été réalisé chez 15 patients (22%). Le myélogramme avait montré une moelle hypo-cellulaire et normo-cellulaire chez 3 patients (20,00%)

respectivement. La moelle était hyper-cellulaire chez 5 patients (33,00%).

Le myélogramme a été non contributif chez 4 patients (27,00%).

La biopsie ostéo-médullaire n'a pas été faite chez tous les patients

Étiologies des pancytopenies fébriles

Les principales étiologies étaient les infections (68,50%), et les hémopathies malignes (10,50%). L'étiologie n'avait pas été retrouvée chez 8 patients (9,00%)

Tableau III : étiologies de la pancytopenie fébrile HCY, 2022- 2023, Yaoundé, Cameroun, N=67.

Étiologies	N	%
Infections	46	68,50
Hémopathies malignes	7	10,50
AMI	2	3
SAM	2	3
Cirrhose alcoolique	1	1,50
Lupus	1	1,50
Idiopathique	8	12,00
Total	67	100

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique, AMI : Aplasie médullaire idiopathique

L'infection à VIH a été mise en cause seule chez 16 patients (23,88% des cas), suivi par le paludisme 27%, la co-infection VIH/Tuberculose chez 8 patients (11,94%), le sepsis sévère chez 6 patients (8,95%).

Tableau IV : Répartition selon les étiologies infectieuses HCY, 2022- 2023, Yaoundé, Cameroun, N=46

Type infection	N	%
VIH	16	23,88
Paludisme	11	16,41
VIH/Tuberculose	8	11,94
VIH/Sepsis	3	4,47
Sepsis	3	4,47
Hépatite B	3	4,47
Tuberculose	1	1,50
Hépatite C	1	1,50

Parmi les 7 cas d'hémopathies, les syndromes myélodysplasiques, le myélome multiple, la leucémie aigüe étaient présents respectivement chez 2 patients chacun (28,50%), et un cas de lymphome (14,5%).

Tableau V: répartition selon le type d'hémopathies malignes HCY, 2022- 2023, Yaoundé, Cameroun, N=67

Types d'hémopathies	N	%
SMD	2	3,00%
Myélome multiple	2	3,00%
LAM	2	3,00%
Lymphome	1	1,50%

SMD : Syndrome Myélodysplasique, LAM :Leucémie Aigue Myéloïde

Données évolutives de notre population d'étude

La durée moyenne d'évolution était de 46 jours (extrêmes 4 jours-720 jours), avec un délai médian de 21 jours entre les premiers signes et l'admission. 85% de notre population d'étude présentaient une évolution subaiguë ou chronique. La durée moyenne d'hospitalisation était de 7,2 jours avec des extrêmes de 2 à 27 jours et une médiane de 5 jours. Quinze patients étaient décédés soit 22%, et 30 patients avaient une évolution favorable à la sortie (44%). En fonction des étiologies, le taux de mortalité était élevé dans le syndrome d'activation macrophagique et le myélome multiple (100%), suivi de l'infection à VIH (46,66%)

Tableau VI : répartition des patients décédés selon l'étiologie HCY, 2022- 2023, Yaoundé, Cameroun, N=67

Etiologies	N	%
VIH	7	46,66
Tuberculose	1	11,00
SAM	2	100
Myélome multiple	2	100
Sepsis	1	16,66
Inconnue	2	40,00

DISCUSSION

La moyenne d'âge à 49,43 ans avec une prédominance féminine traduit la jeunesse de notre population d'étude et la nature infectieuse des étiologies des PF dans notre contexte. En effet ce résultat est représentatif de la jeunesse de la population africaine qui est aussi la plus touchée par l'infection à VIH avec une tendance à la féminisation faisant de l'infection à VIH l'antécédent médical fréquent dans nos hôpitaux. [2,3,7,8,9,10]

Le myélogramme est un examen spécialisé de biologie médicale dont l'interprétation nécessite l'intégration de renseignements cliniques et de résultats biologiques récents, permet d'évaluer l'hématopoïèse et la présence éventuelle de cellules pathologiques. Il permet d'effectuer en outre des analyses microbiologiques (myéloculture, recherche de mycobactéries, recherche de parasites ...). Dans notre étude, le myélogramme a été contributif chez plus de la moitié des patients chez qui il a été demandé soulignant l'importance de cette examen clé dans la recherche étiologique des PF. [11,12,13]

L'existence d'une pancytopenie doit faire rechercher une infiltration médullaire infectieuse ou néoplasique, une carence vitaminique (vitamine B12, acide folique), un syndrome hémophagocytaire, une myélofibrose ou une myélodysplasie.

Dans notre étude, les infections représentent la première cause de pancytopenie. Parmi les causes infectieuses, l'infection à VIH est la principale infection. La fréquence et la valeur pronostique des cytopénies au cours de l'infection à VIH sont actuellement démontrées. L'infection à VIH est une cause importante de pancytopenie dans les pays en voie de développement [14, 15, 16]. Les anomalies hématologiques peuvent être la première manifestation de la maladie. Ce diagnostic devrait être évoqué devant l'existence de n'importe laquelle des cytopénies, qu'elle soit isolée ou non. Par ailleurs, la pancytopenie est souvent de nature multifactorielle, associée à un stade avancé du VIH, et à la présence d'une infection aigüe ou opportuniste chronique [14, 17, 18].

De même la tuberculose a également été décrite dans plusieurs études comme étiologie de pancytopenie, encore plus lors de la tuberculose miliaire qui représentait 33,00% de nos cas de tuberculose faisant de la co-infection VIH-tuberculose une cause majeure de pancytopenie fébrile dans notre étude [9]. Cette co-infection VIH/Tuberculose majeure encore plus les anomalies hématologiques. Ensemble ces deux pathologies réalisent un cercle vicieux, où chaque maladie aggrave l'autre. [18]

Le paludisme apparait comme la deuxième étiologie infectieuse dans notre étude. En effet, la physiopathologie du paludisme implique donc des mécanismes cellulaires, humoraux et immunologiques qui s'avèrent complexes et intriqués notamment dans les formes à Plasmodium Falciparum responsable des formes graves de la maladie. Au Cameroun, le paludisme demeure l'endémie majeure notamment celui à Plasmodium Falciparum. [6,9,18]

Les hémopathies malignes ont constitué la deuxième cause de pancytopenies dans notre étude après les infections. En Europe, elles sont la première cause mais en Afrique et en Asie, elles occupent la 2e ou la 3e place des étiologies les plus fréquentes. Les leucémies aigües myéloblastiques sont des urgences médicales. Le traitement doit être entrepris très rapidement dès le diagnostic posé. En effet, l'évolution des symptômes et la survenue de complications peuvent être extrêmement rapides, de telle sorte que tout retard peut réduire les chances de guérison. L'aplasie médullaire a été retrouvé comme cause de pancytopenie dans ce travail. Il s'agit

d'une maladie rare dont l'incidence est actuellement de 2 cas par million d'habitants et par an en Europe et aux États-Unis. Elle représente environ 10% des étiologies de pancytopénie en France et 5% aux USA [8, 9,11, 19,20,21].

Limites de l'étude

Ce travail a présenté quelques limites : vu son caractère rétrospectif, la grande difficulté rencontrée a été l'absence de certaines données notamment les résultats d'examen biologiques. De plus l'étude a été réalisée uniquement dans le service de médecine interne ce qui n'est pas représentatif de tous les cas de pancytopénie fébrile.

CONCLUSION

La pancytopénie fébrile est relativement peu fréquente dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital Central de Yaoundé. Les étiologies les plus fréquemment rencontrées sont infectieuses, dominées par l'infection au VIH, la co-infection VIH-tuberculose et le paludisme ; infections dont la prise en charge est bien codifiée dans notre pays.

DÉCLARATIONS

Financement

Le travail a été effectué sur fonds propres

Considérations éthiques

Toutes les étapes du travail ont été effectuées en conformité avec la [déclaration d'Helsinki](#). L'approbation du comité d'éthique institutionnel a été obtenue avant le début de l'étude.

Disponibilité des données

Les données sont disponibles sur demande raisonnable à l'auteur principal.

Contribution des auteurs

- Hermine Abessolo A. : supervision de la totalité des travaux de recherche
- Michel Nkollo : collecte des données, analyses biostatistiques des données
- Amene Winnie : rédaction, analyses biostatistiques des données
- Toby Roselyne : relecture
- Marie Josée Bakmano : rédaction
- Magloire Biwole Sida : supervision de la totalité des travaux de recherche.

RÉFÉRENCES

1. Marc Zandecki, Hématologie biologique, Diagnostic d'une pancytopénie, Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers – France. Février 2007.
2. Nafil H, Tazi I, Sifsalam M, Bouchtia M. Profil étiologique des pancytopénies chez l'adulte à Marrakech (Maroc). East Mediterranean Heal Journal. Vol.18 No.5 2012.
3. Atipo Tsiba et al. Aspects cliniques et étiologiques des pancytopénies au CHU de Brazzaville. Health Sci. Dis : Vol 17 (3) July – August –September 2016.
4. Weinzierl EP, Arber DA. Bone marrow evaluation in newonset pancytopenia. Hum. Pathol. 2013;44:1154–1164
5. Imbert M, Scoazec JY, Mary JY, et al. Adult patients presenting with pancytopenia: a reappraisal of

underlying pathology and diagnostic procedures in 213 cases. Hematol Pathol. 1989;3:159–167.

6. Gamal Abdul Hamid, Safa A. R. Shukry. Patterns of pancytopenia in Yemen. Turk J Hematol 2008; 25: 71-4.
7. Kante Ansoumane Sayon1; Diakite Mamady1; Kaba Djiba2; Ouyah Kei Abraham1; Awada Mohamed3; Dambakate Alassane1; Tolo-Diebkile Aissata. Pancytopénie : Aspects Épidémiologiques, Cliniques et Étiologiques au Service d'Hématologie-Oncologie de l'Hôpital Donka de Conakry. Health Sci. Dis: Vol 20 (6)
8. B Malam Abdou, O Amadou, S Brah, A Andia, M Chefou, F Abba Ousmane, E Adehossi. Premières données nigériennes à propos des étiologies de la Pancytopénie : Une étude sur 285 patients au service d'Onco-Hématologie de l'Hôpital National de Niamey. Jaccr Africa 2018, Vol 2, Num 1
9. Nell E, Chapanduka ZC. Aetiology of pancytopenia: Experience of a South African tertiary academic centre. Afr J Lab Med. 2022;11(1), a1645. <https://doi.org/10.4102/ajlm.v11i1.1645>
10. Farooque R, Iftikhar S, Herekar F, et al. (October 20, 2020) Frequency and Etiology of Pancytopenia in Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital in Karachi. Cureus 12(10): e11057. DOI 10.7759/cureus.11057
11. Dr. D. Kalyani, Dr. R. Sasank. Profil Of Fever With Pancytopenia. IOSR Journal of Dental and Medical Science (IOSR-JDMS) 16.12.2017
12. Gajbhiye S S, Karwa A R, Dhok A, et al. (October 18, 2022) Clinical and Etiological Profiles of Patients With Pancytopenia in a Tertiary Care Hospital. Cureus 14(10): e30449. DOI 10.7759/cureus.30449
13. Shailaja Prabhala, Jayashankar E, Pavani B, Swamy M, Ramamurti T. "Bone Marrow Examination in Pancytopenia: A Study of Six Years". Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2014; Vol. 3, Issue 65, November 27; Page: 14189-14195, DOI: 10.14260/jemds/2014/3900
14. Savage DG, Allen RH, Gangaidzo IT, Levy LM, Gwanzura C, Moyo A et al. Pancytopenia in Zimbabwe. Am J Med Sci. 1999;317(1):22- 32.
15. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. BMC Hematol. 2013;13:10. 19.
16. Premkumar M, Gupta N, Singh T, Velpandian T. Cobalamin and Folic Acid Status in Relation to the Etiopathogenesis of Pancytopenia in Adults at a Tertiary Care Centre in North India Anemia. 2012; 2012: 707402
17. Abessolo Abessolo H. Kosini D. Abdoul Salam H. Ndoumba Afouba A. Profil épidémiologique, Clinique, biologique et évolutif des patients coinfectés VIH/Tuberculose à l'Hôpital Central de Yaoundé. Health Sci. Dis: Vol 24 (9) September 2023 pp 38-42
18. César Jonathan Vargas-Carretero, Omar Eduardo Fernandez-Vargas, Ana Lucía Ron-Magaña, José Alejandro Padilla-Ortega, Carlos Silvestre Ron-Guerrero & Esperanza Barrera-Chairez (2019) Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature, Hematology, 24:1, 399-404, DOI: 10.1080/16078454.2019.1590961.
19. Marchand T, Loschi M. Aplasies médullaires. Hématologie. 2014;20:329-341.

-
20. Tareen SM, Tariq MM, Bajwa MA, Ahmad Z, Javed Y, study of pancytopenia in Balochistan, Pakistan. *Gomal J Med Sci* 2012; 10: 248-51
 21. Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: A review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(5):1099–1105. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.821703>