

Quid des facteurs influençant les résultats de la PBH transpariétale : Résultats d'une étude monocentrique

What about the factors influencing the results of transparietal PBH: Results of a single-center study

S. Chemali, H. Messaoudi, N. Benfenatki, M. Benamer

Service de Médecine Interne, EPH Rouiba, Alger

RÉSUMÉ

L'étude anatomopathologique d'un fragment de parenchyme hépatique obtenu par ponction-biopsie hépatique (PBH) demeure un moyen d'exploration précieux et déterminant dans l'approche diagnostique, thérapeutique et pronostique des hépatopathies chroniques.

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, descriptive et analytique qui a concerné 100 patients adultes consentants des deux sexes candidats à une PBH à visée diagnostique d'une affection quelconque non diagnostiquée par d'autres moyens non invasifs non contributifs.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de facteurs sur la qualité du fragment biopsique mais aussi sur les résultats histologiques. Une relation statistiquement significative est établie entre la survenue de la douleur post PBH et l'âge, la douleur était plus marquée chez les sujets de plus de 40 ans. Un BMI et un tour de taille pathologiques n'ont aucun impact sur la qualité du fragment hépatique.

Un âge avancé et le caractère fragmenté des biopsies hépatiques sont corrélés significativement avec le diagnostic de fibrose avancée. La présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque hépatique, ou une perturbation de l'EFH ou de l'imagerie hépatique ne présentent aucune corrélation avec le stade histologique ou le diagnostic de fibrose avancée. L'existence d'une anomalie morphologique du foie est corrélée significativement à une anomalie histologique. Un aspect histologique normal est corrélé significativement à un aspect non fragmenté du prélèvement.

De cette étude plusieurs facteurs influençant la qualité et les résultats de la PBH sont individualisés. Il est important de les prendre en considération pour une meilleure prise en charge ultérieure des patients.

Mots clés : PBH transpariétale, Facteurs de risque, hépatopathies, douleur, fragmenté, carottes

ABSTRACT

The anatomopathological study of a fragment of liver parenchyma obtained by liver puncture biopsy (PBH) remains a valuable and determining means of exploration in the diagnostic, therapeutic and prognostic approach to chronic liver disease.

This is a single-center, prospective, descriptive and analytical study which involved 100 consenting adult patients of both sexes who were candidates for PBH for diagnostic purposes of any condition not diagnosed by other non-invasive, non-contributory means.

The objective of the study was to evaluate the impact of factors on the quality of the biopsy fragment but also on the histological results. A statistically significant relationship is established between the occurrence of post-PBH pain and age; the pain was more marked in subjects over 40 years old. A pathological BMI and waist circumference have no impact on the quality of the liver fragment.

Advanced age and the fragmented nature of liver biopsies are significantly correlated with the diagnosis of advanced fibrosis. The presence of one or more hepatic risk factors, or disturbance of EFH or hepatic imaging have no correlation with histological stage or diagnosis of advanced fibrosis. The existence of a morphological abnormality of the liver is significantly correlated with a histological abnormality. A normal histological appearance is significantly correlated with a non-fragmented appearance of the sample.

From this study several factors influencing the quality and results of PBH are individualized. It is important to take them into consideration for better subsequent patient care.

Keywords: percutaneous liver biopsy, risk factors, liver disease, pain, fragmented, carrots

INTRODUCTION

La ponction biopsie hépatique (PBH) s'est longtemps imposée comme un examen indispensable au cours des maladies du foie avec 03 objectifs : leur diagnostic, leur prise en charge thérapeutique, et l'évaluation de leur pronostic ⁽¹⁾. Les progrès de la biologie, de la virologie et de l'imagerie, techniques non invasives, ont modifié sa place dans la stratégie diagnostique initiale ⁽²⁾. La PBH est un geste invasif, non exempt de complications, pour lequel le bénéfice pour le patient doit être mis en balance avec les risques potentiels de celui-ci ^(3,4). Entre des mains expérimentées, la PBH percutanée est un examen très utile au diagnostic de nombreuses affections rencontrées en Médecine Interne ⁽⁵⁾.

OBJECTIFS

Le but de notre travail était de déterminer les facteurs de risque et évaluer leur impact sur la qualité du fragment biopsique mais aussi sur les résultats histologiques.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, monocentrique et prospective réalisée sur une durée de 30 mois allant de Janvier 2016 jusqu'à fin juillet 2018 et portant sur 100 cas de PBH, pratiquées dans le cadre de l'exploration d'une hépatopathie diffuse dont l'étiologie n'a pas pu être identifiée par d'autres moyens non invasifs, chez des patients adultes consentants, des deux sexes et ne présentant pas de contre-indications à la PBH. Cette étude s'est déroulée au niveau du service de Médecine Interne de l'établissement public hospitalier de Rouiba (Alger). Le recueil des informations a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients. Des facteurs de risque d'atteinte hépatique ont été relevés chez nos patients, notamment la notion de prise médicamenteuse (32% des cas), l'obésité abdominale (41% des cas), l'hypercholestérolémie (11% des cas), l'hypertriglycémie (26% des cas), le diabète (31% des cas) dont 83,9% de type 2, la stéatose hépatique (17% des cas) à l'écho doppler hépatique et confirmée par la suite par un examen anatomopathologique dans 65% des cas. Tous nos patients ont bénéficié d'une NFS et d'une EFH ; la TDM hépatique a été réalisée dans 73% des cas. Une anesthésie locale au point de ponction utilisant la lidocaïne à 2% a été réalisée dans tous les cas. L'aiguille de type aspiratif à usage unique type Hépafix® calibre 16 gauge a été le type d'aiguille utilisée. La PBH a été réalisée au sein de l'unité d'endoscopie digestive du service, par voie transpariétale (un seul passage dans 99% des cas), après vérification des contre-indications et repérage clinique et échographique du site de la ponction. La PBH ainsi que l'échographie ont été effectuées par le même opérateur.

La taille des carottes a varié entre 7 mm et 65 mm (moyenne de 25,7 mm ± 12,1 mm). Sa longueur a dépassé les 20 mm chez la moitié de nos patients. Le nombre des espaces portes moyen a été de 14,1 ± 7,2. Celui-ci a dépassé 11 espaces dans 63% des cas.

Les données de notre étude ont été saisies grâce au logiciel EPIDATA Ver 3.1. Le contrôle des incohérences ainsi que leur analyse ont été faits sur le logiciel Epi info Ver 6.04.

RESULTATS :

1. Facteurs influençant la survenue de la douleur post PBH :

La douleur post PBH est présente chez 13 patients (13%).

TABLEAU 1 Facteurs de risque associés à la douleur post PBH

			Douleur					
				Présente		Absente		
				Total	Nombre	%		Nombre
Sexe	Masculin	35	7	20,0	28	80,0	0,13	
	Féminin	65	6	9,2	59	90,8	0,13	
Age	<20	2	2	15,4	0	0,0		
	20-29	11	0	0,0	11	12,6		
	30-39	20	1	7,6	19	21,8		
	40-49	31	4	30,8	27	31,0	0,004	
	50-59	18	4	30,8	14	16,1		
	>=60	18	2	15,4	16	18,5		
EFH	Pathologique	79	11	15,9	58	84,1	0,192	
	Normal	31	2	6,5	29	93,5	0,192	
Anémie	OUI	62	7	11,3	55	88,7		
	NON	38	6	15,8	32	84,2		
Homme	Hb<13 g/dl	25	5	20,0	20	80,0	0,69	
	Hb>=13g/dl	10	2	20,0	8	80,0		
Femme	Hb<12g/dl	37	2	5,4	35	94,6	0,21	
	Hb>=12g/dl	28	4	14,3	24	85,7		
Stade histologique	HC	70	7	10,0	63	90,0	1,169	
	Cirrhose	16	2	12,5	14	87,5		
	Normal	14	4	28,6	10	71,4		
Total		100	13	13,0	87	87,0		

TABLEAU 2 Répartition des patients selon la douleur post PBH et la longueur de la carotte biopsique

Longueur de la carotte biopsique			P
Douleur	Moyenne	Variance	Total
Oui	29,2	155,8	13
Non	24,6	157,5±12,44	87

Une relation statistiquement significative est établie entre la survenue de la douleur post PBH et l'âge ($p=0,004$). La douleur a été plus marquée chez les sujets de plus de 40 ans et plus précisément entre 40 et 59 ans. Le sexe, la perturbation de l'EFH, l'existence d'une anémie, le stade évolutif de l'atteinte hépatique ne semblent pas avoir d'impact sur la survenue de la douleur post PBH ($p>0,05$).

La longueur de la carotte n'a aucun impact sur la survenue de la douleur post PBH ($p=0,25$).

2. Facteurs influençant le stade histologique de l'hépatopathie :

TABLEAU 3 Facteurs de risque associés au stade histologique de l'hépatopathie

			Stade histologique						
			HC		Cirrhose		Normal		
		Total	NB	%	NB	%	NB	%	
Age	<20	2	1	1,4	1	6,3	0	0,0	
	20-29	11	8	11,4	0	0,0	3	21,4	
	30-39	20	15	21,4	0	0,0	5	35,7	
	40-49	31	22	31,4	4	25,0	5	35,7	0,023
	50-59	18	14	20,0	4	25,0	0	0,0	
	60 +	18	10	14,3	7	43,8	1	7,1	0,023
Facteurs de risque d'atteinte hépatique	0	19	12	17,1	2	12,5	5	35,7	
	1	18	14	20,0	2	12,5	2	14,3	
	2	28	20	28,6	2	12,5	6	42,9	
	3	21	15	21,4	6	37,5	0	0,0	
	4	5	3	4,3	1	6,3	1	7,1	
	5	5	3	4,3	2	12,5	0	0,0	
	6	4	3	4,3	1	6,3	0	0,0	0,289
Cytolyse	Oui	33	20	28,6	7	43,8	6	42,9	0,53
	Non	67	50	71,4	9	56,3	8	57,1	
Cholestase	Oui	60	42	60,0	10	62,5	8	57,1	0,95
	Non	40	28	40,0	6	37,5	6	42,9	
Cytolyse + cholestase	Oui	25	15	21,4	5	31,3	5	35,7	0,43
	Non	75	55	78,6	11	68,8	9	64,3	
Imagerie hépatique	Patho- logique	84	56	80,0	16	100	12	85,7	0,141
	Normal	16	14	20,0	0	0,0	2	14,3	
Qualité	Carottes	54	40	57,1	3	20,0	11	78,6	0,003
PBH	Frag- ments	46	30	42,9	13	81,3	3	21,4	0,003
		Total	70	100	16	100	14	100	

Un âge de 40 ans et plus, a un impact significatif sur le stade histologique de fibrose avancée ($p=0,023$). Parmi les patients porteurs d'une cirrhose hépatique avec preuve histologique dans notre série (16% ; $n=16$ cas), 94% ($n=15$) ont un âge égal ou supérieur à 40 ans. Le seul patient âgé de moins de 20 ans (16 ans) a une hépatite auto-immune au stade de cirrhose.

La présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque d'atteinte hépatique ne semble pas avoir un impact sur le stade histologique ($p=0,289$).

La présence d'un syndrome de cytolysse ou de cholestase, ou l'association d'un syndrome de cytolysse et de cholestase, n'ont aucune relation avec le stade histologique du patient. La différence est non significative avec des p respectifs de ($p=0,53$, $p=0,95$, et $p=0,43$). 25% des patients cirrhotiques de notre série ($n=04$) ont un bilan hépatique normal.

Le caractère fragmenté des biopsies hépatiques est corrélé significativement au stade de fibrose avancé. 81% des patients cirrhotiques soit 13 patients

(13P/16P) ont un caractère fragmenté de leur biopsie hépatique ($p=0,003$).
Il y a une relation significative entre un aspect non fragmenté de la PBH et une histologie normale (78,6%) $p=0,003$.
L'imagerie hépatique, échographique ou tomodynamométrique, n'est pas corrélée au stade histologique. ($p=0,141$).

3. Facteurs influençant l'histologie hépatique :

3.1 Facteurs de risque associés à l'histologie hépatique

L'influence du BMI, du tour de taille, de la qualité du prélèvement biopsique hépatique et de l'imagerie hépatique à l'échographie et à la TDM sur l'aspect histologique hépatique a été analysée.

TABEAU 4 Facteurs de risque associés à l'histologie hépatique

		Histologie hépatique					
		Total	Pathologique		Normale		
			NB	%	NB	%	
BMI	IP	4	4	4,7	0	0,0	
	NO	31	23	26,7	8	57,1	
	OB	20	19	22,1	1	7,2	0,69
	SP	45	40	46,5	5	35,7	0,69
Tour de taille	Pathologique	41	39	45,3	2	14,3	0,24
	Normal	59	47	54,7	12	85,7	0,24
Qualité du prélèvement	Carottes	54	43	50,0	11	78,6	0,04
	Fragments	46	43	50,0	3	21,4	0,04
	Total	100	86	86,0	14	14,0	
Echographie hépatique	Pathologique	82	70	85,4	12	14,6	0,01
	Normal	18	16	88,9	2	11,1	
TDM hépatique	Pathologique	63	57	90,5	6	9,5	0,01
	Normal	18	12	66,7	6	33,3	

Il y a une relation statistiquement significative entre un aspect histologique normal du foie et la non fragmentation de l'échantillon ($p=0,04$). Cependant, aucune relation n'est établie entre un aspect histologique normal du foie avec le TT ($p=0,24$) et le BMI ($p=0,69$), dans la population de l'étude. L'importance de la population avec BMI normal (57%), pourrait expliquer l'absence de relation entre une histologie hépatique normale et le BMI dans notre série.
Une anomalie hépatique à l'échographie et à la TDM est corrélée significativement à une anomalie histologique hépatique ($p<0,01$).

3.2 Histologie hépatique et imagerie hépatique

3.2.1 Histologie hépatique et imagerie hépatique à l'échographie

TABEAU 5 Répartition des patients selon l'histologie hépatique et l'imagerie hépatique à l'échographie

Histologie hépatique	Total	Echographie pathologique	Echographie normale
Lésion granulomateuse	31	24	07
Nécrose	1		
Hépatopathie chronique dysimmunitaire	19	16	3
HC étiologie indéterminée	16	13	3
Nash syndrome	14	13	1
Stéatose hépatique	2	1	1
Hémochromatose	1	1	0
CSP	1	0	1
Lymphome	1	1	0
Gilbert	1	1	0
Foie normal	14	12	02
Total	100		

L'existence d'une anomalie morphologique du foie à l'échographie doppler est corrélée significativement à une anomalie histologique (85,4%, $n=70$). Ceci est valable quel que soit l'origine étiologique de l'hépatopathie avec une différence significative $p<0,01$.

TABEAU 6 Répartition des patients selon l'histologie hépatique et l'aspect du foie à l'échographie

Histologie hépatique	Homogène	Hétérogène	Mn	Normal	Cirrhos	Stéatose
Sarcoïdose	04	02	05	03	05	03
HAI	03	02	01		03	01
CBP	02	03	03		01	02
Overlapsd (CBP+HAI)				02		
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	06	02		03	04	01
Nash syndrome	02	02		01	01	08
Foie normal	07	02		02	01	02
Tuberculose	01	01	01	02		
Stéatose hépatique				02		
CSP				01		
Lymphome					01	
Hémochromatose	01					
Gilbert	01					

Les aspects morphologiques hépatiques observés à l'échographie doppler sont variables même au sein de la même étiologie. Il n'y a aucune relation significative entre les aspects morphologiques hépatiques observés à l'échographie doppler et l'histologie hépatique (p=0,12).

3.2.2 Histologie hépatique et imagerie hépatique à la TDM

L'étude des relations entre la TDM et l'histologie hépatique est appréciée sur un total de 81 patients (81%).

TABLEAU 7 Répartition des patients selon l'histologie hépatique et l'imagerie hépatique à la TDM

Histologie hépatique	Total	TDM pathologique	TDM Normale
Lésion granulomateuse	29	23	06
Nécrose	1		
Hépatopathie chronique dysimmune	21	17	4
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	10	08	02
Nash syndrome	05	05	0
Stéatose hépatique	1	1	0
Hémochromatose	1	1	0
Lymphome	1	1	0
Gilbert	1	1	0
Foie normal	12	06	06
Total	81	63	18

L'existence d'une anomalie morphologique du foie à la TDM est corrélée significativement à une anomalie histologique (90,5%, n= 57 cas). Ceci est valable quel que soit l'origine étiologique de l'hépatopathie.

TABLEAU 8 Répartition des patients selon l'histologie hépatique et l'aspect du foie à la TDM

Histologie hépatique	Homogène	Hétérogène	Mn	Normal	Cirrhose	Stéatose
Sarcoïdose	05	02	09	03	02	01
HAI	03	02	01	01		01
CBP	01			02	01	02
Overlapsd (CBP+HAI)				01		
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	06			02	02	
Nash syndrome	03	01				01
Foie normal	04	03		06		
Tuberculose	01	01	01	02		
Stéatose hépatique						
CSP						
Lymphome		01				
Hémochromatose	01					
Gilbert	01					

Les aspects morphologiques hépatiques observés à la TDM sont variables même au sein de la même étiologie. Il n'y a aucune relation significative entre

les aspects morphologiques hépatiques observés à la TDM et l'histologie hépatique (p=0,12).

4. Facteurs influençant la qualité de la PBH :

TABLEAU 9 Facteurs de risque associés à la qualité de la PBH

		Carotte			fragments		P
		Total	NB	%	NB	%	
BMI	IP	4	2	3,7	2	4,3	0,71
	NORMAL	31	18	33,3	13	28,3	0,44
	OBESITE	20	10	18,5	10	21,7	0,48
	SURPOIDS	45	24	44,4	21	45,7	0,89
TT (cm)	Pathologique	41	20	48,8	21	51,2	0,97
	Normal	59	34	57,6	25	42,4	
Histologie hépatique	Pathologique	86	43	50,0	43	50,0	0,04
	Normal	14	11	79,0	3	21,0	
Stade histologique	HC	70	40	57,1	30	42,9	0,04
	Cirrhose	16	3	18,7	13	81,3	0,04
	Normal	14	11	78,6	3	21,4	
Total		100	54	54,0	46	46,0	

Des facteurs de corrélation ont été établis entre certains paramètres et la qualité de la biopsie hépatique.

L'existence d'un tour de taille ou d'un BMI pathologique dans notre série ne semble pas avoir d'impact sur la qualité de la biopsie hépatique (p>0.05).

Une histologie hépatique normale a un impact positif sur la qualité de la PBH et est corrélée significativement avec un aspect non fragmenté (p=0,04) contrairement à la cirrhose qui est associée à un aspect fragmenté

DISCUSSION

En Algérie, on ne dispose pas d'études nationales sur les séries de biopsies hépatiques transpariétales pratiquées en dehors des hépatites virales et des hépatopathies chroniques de l'enfant. Dans notre série toutes les PBH réalisées ont été jugées interprétables et rentables à 100%. Ceci est comparable aux données de la littérature. En effet, dans la série Spycher et al (6) sur un travail portant sur 411 PBH, la rentabilité a été estimée à 84,4% ; dans la série de Toure Papa Souleymane, elle a été de 94,29% (7).

Dans notre série, le diagnostic suspecté cliniquement a été confirmé par la biopsie hépatique dans 71 % des cas (n=71). Ce taux est voisin de celui retrouvé dans la littérature. Bergere a rapporté un taux global de 76,2% (8); Toure Papa Souleymane, un taux de 92,43% (7) ; et Mbengue, un taux de 75,2% (9). L'étude anatomo-pathologique des biopsies réalisées a redressé le diagnostic dans 29% des cas (n=29).

Dans la présente étude, la PBH a dans certains cas révélé d'autres lésions hépatiques associées, ou posé des diagnostics supplémentaires, imposant une adaptation de la gestion des patients. Ainsi une stéatose hépatique associée est retrouvée chez 24% des patients à des taux plus ou moins significatifs (5 à >70%). En raison de sa forte prévalence (>25 % de la population mondiale), la stéatose hépatique est devenue la première cause de maladie chronique du foie, et est associée à d'autres causes d'hépatopathies chroniques, comme signalée dans la littérature (10,11,12).

Dans notre série, cette stéatose a été associée à de nombreuses pathologies dont la sarcoïdose (3 cas), la cholangite biliaire primitive (4 cas), l'hépatite auto-immune (4 cas), et l'hépatopathie chronique d'étiologie indéterminée (8 cas). Elle a été également diagnostiquée sur foie normal dans 5% des cas (5 cas).

La NASH est la plus fréquente des lésions hépatiques observées au cours du LES (entre 20 et 30%) (12). Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une stéatose hépatique a été retrouvée dans 28,9 % des cas dans la série de Daldoul (10), et dans 22 à 25% des cas comme signalé par G. Falgarone (13).

La biopsie du foie reste un outil de diagnostic utile, non seulement pour la stadification histologique, mais également à des fins de diagnostic étiologique d'une affection quelconque non diagnostiquée par d'autres moyens non invasifs (5,9,11,12).

Nous ne retrouvons pas dans la littérature de séries portant sur l'étude des facteurs influençant les résultats de la PBH transpariétale. Au terme de cette étude, seules les anomalies morphologiques hépatiques et la fragmentation du prélèvement biopsique sont corrélées significativement à l'atteinte histologique hépatique et au stade de fibrose hépatique. En plus de son rôle dans la surveillance des hépatopathies sous traitement, la PBH demeure contributive quand les examens non invasifs ne permettent pas d'établir un diagnostic étiologique de l'hépatopathie.

CONCLUSION

Des tests non invasifs ont été validés pour avoir de moins en moins recours à la PBH pour l'évaluation d'une fibrose hépatique.

La PBH demeure cependant une des alternatives pour l'évaluation du stade

histologique des hépatopathies chroniques dans les pays à revenus limités, ne disposant pas de moyens non invasifs diagnostiques tels que les tests sanguins et les examens permettant l'évaluation de la fibrose.

Sur la base des résultats de cette modeste étude, la PBH reste une procédure de diagnostic indispensable dans le domaine de l'hépatologie. De plus, la connaissance des facteurs influençant ses résultats contribue à une meilleure prise en charge ultérieure des patients.

RÉFÉRENCES

- [1] V. Loustaud-Ratti . À propos des recommandations pour la pratique clinique : « ponction-biopsie hépatique ». La revue de médecine interne 24 (2003) 1–3
- [2] G. Sebastiani, A. Alberti. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. World J Gastroenterol 2006;12: 3682–94.
- [3] T. Poynard . Faut-il encore faire des biopsies du foie ? La Revue de médecine interne 28 (2007) 67–70
- [4] Jean-Yves Scoazec . La ponction-biopsie hépatique : quelle place aujourd'hui dans la prise en charge du patient ? Annales de pathologie (2010)30, 464–469
- [5] JF Cadanel, JB Noursbaum. Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie. Presse Med. 2012;41(11):1064–1070. [PubMed]
- [6] C. Spycher, A. Zimmermann, J. Reichen. The diagnostic value of liver biopsy. BMC Gastroenterology. 2001;1:12.
- [7] Toure Papa Souleymane et al. La ponction biopsie hépatique à Dakar : indications, complications et apport diagnostique. A propos de 70 cas. Pan Afr Med J. 2014 ; 17 :85.
- [8] A. Bergere, C. Richard, G. Bertrand. Intérêt de la biopsie hépatique en médecine interne : à propos d'une série de 300 ponctions-biopsies. La Revue de Médecine Interne Mars- Avril 1990
- [9] M. Mbengue et al. Ponctions biopsiques dans le diagnostic des hépatopathies chroniques: à propos de 447 cas. Dakar médical. 2003;48(1):99–10. [PubMed]
- [10] C. Daldoul. La stéatose hépatique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Doi : 10.1016/j.rhum.2021.10.421
- [11] JP Joly, S. Khouani, C. Decrombecque, A. Razafimahaleo, H. Sevestre, JP Capron. La ponction-biopsie hépatique échoguidée pourrait remplacer la ponction-biopsie à l'aveugle dans les hépatopathies diffuses. Une étude retrospective de 1293 patients. Gastroenterol Clin Biol. 1995;19:703–706. [PubMed]
- [12] F. Schupfer. De la possibilité de faire un diagnostic histopathologique précis des maladies du foie et de la rate. Semin Med 1997;27:229–30.