

Sigmoïdite diverticulaire : quand opérer ?

La Diverticulose du Côlon (DDC) est une anomalie anatomique, elle n'est pas une maladie.

La Maladie Diverticulaire (MDC) est l'ensemble des complications de la DDC :

En France et en Occident, la DDC est localisée principalement sur le côlon sigmoïde : ceci a une double conséquence pour ses 2 principales complications :

- la Diverticulite Aiguë (DA), la plus fréquente. On parle de diverticulite sigmoïdienne ou plus couramment de sigmoïdite diverticulaire ;
- l'Hémorragie Diverticulaire, plus rare car compliquant essentiellement les diverticules des côlons droit et transverse.

La chirurgie ne concerne que la MDC. Elle est discutée avec 2 objectifs :

- curatif pour le traitement des complications, immédiates ou retardées ;
- prophylactique pour prévenir une récurrence de DA

Diagnostic de DA non compliquée

Le diagnostic étayé de DA est indispensable pour traiter efficacement une poussée, décider d'un geste instrumental ou chirurgical. Cependant, les circonstances de survenue et les signes trompeurs le rendent souvent difficile.

Le diagnostic positif classique est celui d'une « appendicite à gauche » [1]

CLINIQUE

- douleur spontanée ou provoquée de la fosse iliaque gauche (FIG) mais

pouvant déborder vers le flanc gauche ou la région sus-pubienne ;

- transit intestinal normal dans 1/2 à 1/3 des cas. Sinon la diarrhée est plus fréquente que la constipation. L'arrêt des matières et des gaz est observé dans 21% des cas ;
- fièvre 4/5 fois ;
- signes urinaires sans infection urinaire.

BIOLOGIE

- syndrome infectieux bactérien : hyperleucocytose à polynucléaires ;
- syndrome inflammatoire : élévation de la CRP plus importante que la VS.

ENDOSCOPIE

La coloscopie n'a pas sa place dans l'exploration d'une DA. Lorsque des circonstances trompeuses la font réaliser (dans l'enquête annuelle de la SFED, près de 20 % des DDC diagnostiquées sont dites compliquées [2]), elle montre alors œdème de la paroi, bombement sous-muqueux, parfois pus sourdant [3].

IMAGERIE

- ASP : il n'apporte des arguments que pour les formes compliquées.
- Lavement aux hydrosolubles : il est l'examen de référence de la DDC, pas de la DA [4].
- Echographie (ECT) : elle n'est pas l'examen de référence compte tenu de ses limites techniques (présence de gaz, obésité) et de son caractère opérateur-dépendant [5-7]. Cependant, elle est un examen de débrouillage des syndromes abdominaux, surtout chez la femme ou lorsque la DDC est méconnue et en cas de TDM inaccessible pour des



D. LOISEAU
(Paris)

raisons géographiques ou de disponibilité. Les signes de DA doivent donc être connus des échographistes : épaissement hypoéchogène de la paroi colique (image « en cible » sur les coupes transversales), hypopéristaltisme. L'ECT réalisée par un échographiste entraîné [8] permet donc le diagnostic positif de DA, le diagnostic différentiel avec une affection gynécologique ou urologique, le diagnostic de gravité (abcès).

- Scanner abdomino-pelvien (TDM) : il est l'examen de référence [9]. Le remplissage de la lumière colique par de l'air ou un lavement aux hydrosolubles améliore la technique. Les signes de DA [10] doivent être associés à au moins un diverticule :
 - densification ou infiltrat de la graisse péri-colique ;
 - épaissement des mésos (l'épaississement de la paroi colique n'est pas considérée par tous comme un signe de DA).

Le diagnostic est souvent difficile

RISQUE DE DIAGNOSTIC PAR DÉFAUT EN L'ABSENCE D'ÉLÉMENT D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

- DDC inconnue au moment de la 1^{re} DA dans 79 % des cas (87 % pour les moins de 50 ans) [1] ;
- survenue chez des patients sans antécédent digestif : transit intestinal habituellement normal (60 % [1], aucun trouble digestif le mois

(50 %) ou l'année précédents (75 %) [11] ;

- signes discrets ou absents : le diagnostic de DA sera finalement porté par la TDM chez des patients dont seulement 77 % avaient une température >37,5° et 50 % une hyperleucocytose >11000/mm³ [12].

RISQUE DE DIAGNOSTIC PAR EXCÈS EN L'ABSENCE DE SPÉCIFICITÉ DES SYMPTÔMES CLINIQUES

- Plus d'une fois sur deux le diagnostic de DA suspecté cliniquement n'est pas confirmé par la TDM [13] ;
- Un tiers des patients opérés d'une DA sans TDM préalable ne présentait pas d'inflammation.

RISQUE D'ERREURS DIAGNOSTIQUES EN PRÉSENCE D'ÉLÉMENTS D'ORIENTATION DIAGNOSTIQUE TROMPEURS

- Topographie atypique des symptômes ou de la localisation de la DA faisant poser, par exemple, le diagnostic d'appendicite aiguë et opérer indûment [14].
- Signes urinaires (brûlures mictionnelles, dysurie...) orientant vers d'autres diagnostics.

Diagnostic de gravité d'une DA

La gravité d'une DA est liée à ses complications :

- Immédiates : abcès et péritonite ;
- Retardées : sténose et fistule ;
- Imprévisibles : récidives.

Signes cliniques de gravité

- D'emblée, ce sont les signes d'abdomen chirurgical : intensité croissante de la douleur, nausées, vomissement, contracture, arrêt des matières et des gaz, douleur au toucher rectal (poster JFPD 2004 Loiseau D), parfois, la palpation d'une masse abdominale.
- A la 48^e heure, sont prédictifs de l'échec d'un traitement médical : l'apparition / persistance / aggravation de la douleur abdominale, d'une défense, d'une masse de la FIG, d'un arrêt des matières et des gaz [15].

Signes d'imagerie de gravité

ASP :

- Niveaux hydro-aériques traduisant un syndrome sub-occlusif ;
- Pneumo-péritoine révélant une perforation.

TDM (ou à défaut ECT) : sont prédictifs d'une évolution compliquée [9] (c'est-à-dire échec du traitement médical instauré lors d'une première hospitalisation ou, à distance, diverticulite persistante ou récidivante), la présence en plus des signes de DA :

- d'un abcès ;
- et/ou d'air ou de produit de contraste en dehors de la lumière colique.

Circonstances de gravité

MÉDICAMENTS

Des médicaments peuvent augmenter le risque de complications ou leur gravité, directement ou par le biais du retard diagnostique [16-19]. On parle alors de médicaments diverticulotoxiques.

- *Corticoïdes* : les complications sont parfois diagnostiquées au stade de perforation [20, 21], le retard diagnostique étant lié au mode évolutif abâtardi [22]. Si ces complications surviennent habituellement dans le cadre de corticothérapies prolongées, elles concernent parfois des cures courtes [21].
- *AINS* : Les malades hospitalisés pour une MDC consomment plus d'AINS que des sujets témoins [23, 24]. La consommation d'AINS est corrélée à des formes plus sévères de DA : perforations [25] ou sténoses [26].
- *Immunosuppresseurs* : des formes graves, d'emblée perforées, à l'évolution parfois mortelle sont rapportées particulièrement après transplantation rénale [27-30].

ÂGE

L'âge jeune (<50 ans) est un facteur prédictif d'évolution compliquée d'une DA [31-33]. Cependant, sa valeur indépendante reste à confirmer. En effet, après stratification en fonction des critères TDM de gravité [9], plus fréquents chez les patients de moins de 50 ans, l'âge seul n'a plus de valeur prédictive

positive significative d'une évolution compliquée [34].

AU TOTAL

Si l'on définit la gravité d'une DA par la nécessité d'un geste thérapeutique (chirurgical ou instrumental) durant la 1^{ère} hospitalisation, en dehors des tableaux chirurgicaux d'emblée, les facteurs prédictifs indépendants sont les critères TDM de gravité et la prise habituelle de corticoïdes l'année précédente (poster JFPD 2004 Loiseau D).

Quand opérer ?

Il faut distinguer les gestes curatifs et prophylactiques.

Chirurgie à visée curative

Le stade évolutif et la précocité diagnostique sont déterminants pour l'évolution et le pronostic per et post-opératoire. La classification macroscopique de Hinchey montre en effet les résultats suivants (cf. tableau) [35] :

PÉRITONITE

L'indication en urgence ne se discute pas, avec ou sans TDM. Seule la méthode est discutée entre l'exérèse d'emblée avec colostomie terminale (type Hartmann) ou la suture et drainage au contact sans exérèse avec colostomie d'amont [36, 37].

ABCÈS

- Clinique : une masse est rarement perçue à la palpation ou aux touchers pelviens.
- Imagerie (TDM ou ECT) montre :
 - l'abcès lui-même (taille, situation...) ;
 - les rapports avec les organes voisins ;
 - l'accessibilité pour un éventuel drainage percutané.

Facteurs prédictifs de l'évolution [12]

Abcès pelviens mal limités :

- risque d'évolution défavorable (rupture et péritonite en 2 temps) ;
- nécessité d'un geste chirurgical lors de la même hospitalisation :
 - si possible précédé d'un drainage percutané qui pourra retarder l'opé-

Classification de Hinchey [35]

Stade	Lésion	Mortalité postopératoire	Effectifs
Stade 1	Abcès/phlegmon	0 %	17/136 patients
Stade 2	Abcès pelvien cloisonné	4,1 %	23/136
Stade 3	Péritonite purulente	20,3 %	51/136
Stade 4	Péritonite stercorale	45,1 %	28/136

ration et permettre sa réalisation en 1 temps ;

- sinon résection immédiate sans rétablissement de la continuité avec nécessité d'un 2^e temps opératoire).
- Abcès mésocoliques de petite taille :
 - possibilité d'évolution favorable ;
 - chance de régression sous traitement médical.

STÉNOSE COLIQUE

La discussion d'opérer une sténose colique compliquant une DA :

- A quel moment ?

Elle ne concerne pas les sub-occlusions coliques contemporaines de certaines poussées de DA [38] mais les sténoses organisées et fixes constituées à distance des poussées de DA.

- Pour quel motif ?

- thérapeutique lors de manifestations cliniques (douleurs, modifications du transit) [39] ;
- diagnostique lorsqu'une origine diverticulaire ne peut être départagée d'un cancer [40].

- Sur quels arguments ?

Pas seulement sur des critères endoscopiques ou radiologiques mais surtout des manifestations cliniques significatives.

FISTULES

Le diagnostic d'une fistule est fait à distance d'une poussée de DA ; le traitement est donc électif.

Chirurgie prophylactique : les récidives

- Quels sont leurs risques réels ? Les travaux sont hétérogènes : ceci explique l'absence de consensus international et la diversité des recommandations de Sociétés Savantes américaines [31-32] ou européenne [33].
- Récidives ou résurgences ? Un travail ancien [39], réalisé avant l'uti-

lisation de la TDM, pose cette question toujours d'actualité. En effet, il y était découvert, chez près d'un tiers des patients opérés à distance d'une DA, un abcès sur la pièce de colectomie. Cette question est confortée par le fait que les récidives surviennent :

- sur le même territoire que la 1^{re} poussée de DA ;
- durant la 1^{re} année suivant l'épisode de DA (50 %) [11].

FRÉQUENCE DES RÉCIDIVES

Son évaluation, pour les patients non opérés lors de l'épisode initial de DA, varie de façon extrême selon les travaux et leurs méthodologies : leur taux passe de 86 % [41] à 29 % [34].

Le chiffre d'un tiers de risque de récurrence à 5 ans, tous patients confondus, est le plus souvent retrouvé [42-43].

DÉLAI DE SURVENUE

Les récidives surviennent rapidement après un épisode de DA :

- 50 % durant la 1^{re} année ;
- 90 % lors des cinq années suivant la DA [11].

FACTEURS PRÉDICTIONNELS

Il n'a pas encore été isolé de facteurs prédictifs spécifiques du risque de récurrence d'une DA. Ceux actuellement retenus sont prédictifs d'une évolution compliquée intégrant « diverticulite persistante ou récidivante, abcès, sténose ou fistule » [34, 12, 10].

GRAVITÉ DES RÉCIDIVES

L'apparente plus forte gravité des récidives de DA et la moindre efficacité de leur traitement médical [11, 44] ont été initialement des arguments forts du plaidoyer pour la chirurgie prophylactique [41].

Ces données « historiques » doivent être aujourd'hui rediscutées : en effet, le taux de mortalité lors des récidives de DA n'a cessé d'évoluer dans un sens

favorable : en 1994, le travail initial de Farmakis notait parmi une série de 120 patients, la mort de 10 d'entre eux lors d'une récurrence de DA dont 9 patients parmi ceux qui n'avaient été opérés lors ou après une DA [41]. Il est nécessaire aujourd'hui de reconsidérer ces résultats, la critique méthodologique retrouvant d'importants biais : travail rétrospectif, sans étape TDM diagnostique, décision initiale d'opérer non-aléatoire, nombre élevé de patients « perdus de vue », décès de cause inconnue...

Plus utile car plus rigoureux, un récent travail ne note lors de ces récurrences, aucun décès ni aucune intervention chirurgicale d'urgence [34].

En résumé, à ce jour

Il existe des facteurs prédictifs de mauvaise évolution d'une DA (dont le risque de récurrence) :

- les critères TDM de gravité ;
- l'âge jeune (facteur non indépendant).

Il n'existe aucun argument permettant d'affirmer qu'une récurrence sera plus sévère que la poussée initiale de DA et son traitement plus difficile et/ou moins efficace.

Quand proposer une colectomie prophylactique ?

Il s'agit d'une indication chirurgicale proposée à un patient guéri d'une DA par un traitement médical et ne présentant pas de complication : son but est donc de prévenir une récurrence ou une complication secondaire.

Un véritable engouement a suivi le travail de Farmakis. Le risque de gravité d'une récurrence a incité à opérer de façon élective tout patient guéri par un traitement médical d'une DA : ainsi dans l'enquête POST-DIVERTICULA, un an après une 1^{re} DA, sur 173 patients, 116 interventions chirurgicales avaient été réalisées, 57 curatives, 59 prophylactiques [45].

LES PROPOSITIONS « CONSENSUELLES »

Les indications à la chirurgie prophylactique sont :

Pour l'American Society of Colon and Rectal Surgeons / 2000 [32] :

- après 2 poussées de DA non compliquées, documentées ;

- après 1 poussée de DA compliquée documentée (ou non compliquée si patient jeune).

Pour l'European Association for Endoscopic Surgery /1999 [33] :

- après 2 poussées de MDC symptomatiques ;
- après 1 poussée si le patient doit prendre un traitement immunosuppresseur au long cours.

Pour l'American College of Gastroenterology /1999 [31] :

- après 2 poussées de DA non compliquées ;
- après 1 poussée de DA documentée pour les patients jeunes ou immunodéprimés.

LES PROPOSITIONS « ACTUELLES »

En attendant un nouveau consensus (français ou international) reposant sur l'analyse d'études de suivi de cohortes rigoureuses, on peut raisonnablement proposer une indication à une chirurgie prophylactique :

- à des patients dont le(s) épisode(s) de DA ont été documenté(s) et ont conduit à une hospitalisation ;
- après une 2^e poussée de DA traitée médicalement, quels que soient l'âge et les signes de gravité ;
- après une première poussée de DA avec critères TDM de gravité (quel que soit l'âge puisque l'âge jeune n'est pas un critère indépendant [34]. Il ne peut donc être pris en compte seul mais doit être analysé parallèlement aux critères TDM de gravité) ;
- après une première poussée de DA, pour les patients « à risque » : immunodéprimés, traitement immunosuppresseur, corticothérapie prolongée.

Cette attitude actuelle, plus restrictive en termes d'indication à une chirurgie prophylactique, est confortée par de récentes études [12] n'observant pas de décès lors de complications secondaires de MDC, contrairement aux premières études alarmistes [41].

Conclusion

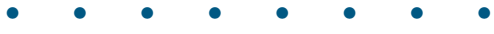
Les indications opératoires lors des sigmoïdites diverticulaires sont :

- simples pour les urgences (péritonite) et les complications tardives (fistules, sténoses) ;

- différées si possible pour les abcès grâce aux ponctions et drainages guidés ;
- discutées pour la chirurgie prophylactique selon la gravité et le nombre d'épisodes.

RÉFÉRENCES

- Loiseau D, Agostini H, Dapoigny M *et al.* Première poussée de diverticulite aiguë : Résultats de la première enquête nationale prospective multicentrique (Enquête DIVERTICULA). *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 , HS1 : A4.
- Canard JM, Dumas R, Escourrou J *et al.* Deux jours d'endoscopie digestive en France : enquête 1999. Enquête nationale prospective de la Société Française d'Endoscopie Digestive (S.F.E.D.). Symposium S.F.E.D., Journées Francophones de Pathologie Digestive, Nice, lundi 20 mars 2000.
- Lee JG, Leung JW. Colonoscopic diagnosis of unsuspected diverticulosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002 ; 55 [6] : 746-8.
- Brewster NT, Grieve DC, Saunders JH. Double-contrast barium enema and flexible sigmoidoscopy for routine colonic investigation. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 445-7.
- Imperiali G, Meucci G, Alvisi C *et al.* Segmental colitis associated with diverticula : A prospective study. *The Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 1014-6.
- Bau A, Atri M. Acute female pelvic pain : Ultrasound evaluation. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2000 ; 21 [1] : 78-93.
- Zielke A, Hasse C, Nies C *et al.* Prospective evaluation of ultrasonography in acute colonic diverticulitis. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 385-8.
- Pradel JA, Adell JF, Taourel P *et al.* Acute colonic diverticulitis : prospective comparative evaluation with US and CT. *Radiology* 1997 ; 205 : 503-12.
- Ambrosetti P, Grossholz M, Becker C, Terrier F, Morel Ph. Computed tomography in acute left colonic diverticulitis. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 532-4.
- Ambrosetti P, Robert J, Witzig JA *et al.* Prognostic factors from computed tomography in acute left colonic diverticulitis. *Br J Surg* 1992 ; 79 : 117-9.
- Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol* 1975 ; 4 : 53-69.
- Ambrosetti P. Diverticulite sigmoïdienne : quand et à qui faut-il proposer un colectomie électorale ? *Ann Chir* 2002 ; 127 : 413-5.
- Cho KC, Morehouse HT, Alterman DD, Thornbill BA. Sigmoid diverticulitis: diagnostic role of CT - Comparison with barium enema studies. *Radiology* 1990 ; 176 : 111-5.
- Marinella MA, Mustafa M. Acute diverticulitis in patients 40 years of age and younger. *Am J Emergency Medicine* 2000 ; 18 : 140-2.
- Millat B., Fourati K., Larrieu H., Gayral F. Les complications infectieuses des sigmoïdites diverticulaires : peut-on prévoir l'échec du traitement médical ? *J Chir* 1986 ; 123 : 79-82.
- Remine SG, McIlrath DC. Bowel perforation in steroid treated patients. *Ann Surg* 1980 ; 192 : 581-6.
- Warshaw AL, Welch JP, Ottinger LW. Acute perforation of the colon associated with chronic corticosteroid therapy. *Am J Surg* 1976 ; 131 : 442-6.
- Church JM, Braun WE, Novick AC, Fazio VW, Steinmuller DR. Perforation of the colon in renal homograft recipients. A report of 11 cases and a review of the literature. *Ann Surg* 1986 ; 203 : 69-76.
- Perkins JD, Shield CF, Chang FC, Farha GJ. Acute diverticulitis. Comparison of treatment in immunocompromised and nonimmunocompromised patients. *Am J Surg* 1984 ; 148 : 745-8.
- Arsura EL. Corticosteroid-association perforation of colonic diverticula. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 1337-8.
- Munsch B, Chauffert B, Cuny C *et al.* Perforation de diverticule colique sous corticoïdes : une complication à connaître et à reconnaître. *Rev Med Interne* 1995 ; 16 : 137-40.
- Cappell MS, Marks M. Acute colonic diverticular perforation presenting as left ear pain and facial swelling due to cervical subcutaneous emphysema in a patient administered corticosteroid. *Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 899-902.
- Campbell K, Steele RJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and complicated diverticular disease: a case-control study. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 190-1.
- Wilson RG, Smith AN, Mc Intyre IMC. Complications of diverticular disease



- and non-steroidal anti-inflammatory drugs : a prospective study. *Br J Surg* 1990 ; 77 : 1103-4.
25. Hart AR, Kennedy HJ, Stebbings WS *et al.* How frequently do large bowel diverticula perforate? An incidence and cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 12 : 661-5.
26. Nicholson AA, Bennett JR. Case report: radiological appearance of colonic stricture associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Radiol* 1995 ; 50 : 268-9.
27. Benoit G, Moukarzel M, Verdelli G *et al.* Gastrointestinal complications in renal transplantation. *Transpl Int* 1993 ; 6 : 45-9.
28. Billard JL, Guerin C, Farcot M *et al.* Colonic perforation after renal transplantation. *Nephrologie* 1990 ; 11 : 95-6.
29. Dominguez Fernandez E, Albrecht KH, Heemann U *et al.* Prevalence of diverticulosis and incidence of bowel perforation after kidney transplantation in patients with polycystic kidney disease. *Transpl Int* 1998 ; 11 : 28-31.
30. Detry O, Honore P, Meurisse M *et al.* Diverticulosis and diverticulitis in the immunocompromised patients. *Acta Chir Belg* 1999 ; 99 : 100-2.
31. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 3110-21.
32. The Standards Task Force of the ASCRS. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis *Dis Colon Rectum* 2000 ; 43 : 289.
33. Kohler L, Sauerland S, Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic surgery. *Surg Endosc* 1999 ; 13 : 430-6.
34. Chautems RC, Ambrosetti P, Ludwig A, Mermillod B, Morel P, Soravia C. Long-term follow-up after first acute episode of sigmoid diverticulitis : is surgery mandatory ? A prospective study of 118 patients. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 962-6.
35. Hotokezaka M, Combs MJ, Mentis EP, Minasi JS, Schirmer BD. Gastrointestinal recovery following laparoscopic vs open colon surgery. *Surg Endosc* 1996 ; 10 : 485-9.
36. Krukowski ZH, Matheson NA. Emergency surgery for diverticular disease complicated by generalized and faecal peritonitis : a review. *Br J Surg* 1984 ; 71 : 921-7.
37. Drumm J, Clain A. The management of acute colonic diverticulitis with suppurative peritonitis. *Ann R Coll Surg* 1984 ; 66 : 90-1.
38. Boillot JL. Abcès, fistules et occlusions de la diverticulose colique. *La Revue du Praticien* 1995 ; 45 : 973-7.
39. Moreaux J, Vons C. Elective resection for diverticular disease of the sigmoid colon. *Br J Surg* 1990 ; 77 : 1036-8.
40. Stefansson T, Ekbohm A, Sparen P *et al.* Cancer among patients diagnosed as having diverticular disease of the colon. *Eur J Surg* 1995 ; 161 : 755-60.
41. Farmakis N, Tudor RG, Keighley MRB. The 5-year natural history of complicated diverticular disease. *Br J Surg* 1993 ; 81 : 733-5.
42. Stollman NH, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol* 1999 ; 29 : 241-52.
43. Elliott TB, Yego S, Irvin TT. Five-year audit of the acute complications of diverticular disease. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 535-9.
44. ASCRS Standards Task Force. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000 ; 10 : 142-8.
45. Loiseau D, Agostini H, Dapigny M *et al.* Première poussée de diverticulite aiguë : Dernières nouvelles à un an de la première enquête nationale prospective multicentrique (Questionnaire Post-DIVERTICULA). *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 HS1 : A25.

