

# L'oligurie aux soins intensifs

par Marie-Hélène Desjardins

Vous devez évaluer M. Oleg Hurry au moment où il devient confus et hyperthermique à 39 °C. Inquiet de sa pression artérielle (80/30 mm Hg), vous le transférez aux soins intensifs où il tombe rapidement en état de choc. L'examen indique la présence d'une infection urinaire provoquée par la sonde urinaire en place depuis son admission. Malgré une prise en charge optimale, son état va de mal en pis. Le patient est maintenant intubé, et des vasopresseurs doivent lui être administrés pour maintenir sa pression artérielle. Il devient oligoanurique. Vous vous apprêtez à augmenter le débit de son soluté quand votre collègue vous suggère d'utiliser plutôt du furosémide. Sa créatininémie augmente de plus en plus. Que faire ? Devez-vous entreprendre une dialyse ?

## Comment faire le remplissage vasculaire ?

Stratégies de remplacement volémique chez les patients aux soins intensifs souffrant d'insuffisance rénale aiguë (IRA)

Vous devez trouver la vitesse de remplacement volémique et la solution à utiliser. Les vasopresseurs, comme la noradrénaline et la dopamine, ne sont généralement pas administrés en première intention, car ils ne corrigent pas le problème primaire et tendent à diminuer davantage l'irrigation tissulaire.

Il est impossible de prédire avec précision les pertes de liquides corporels totales chez un patient en état de choc hypovolémique, particulièrement si la perte est continue en raison d'un saignement ou de la séquestration de liquide dans un troisième espace. En général, le patient reçoit de un à deux litres de liquide dans la première heure afin de restaurer rapidement l'irrigation tissulaire. De façon optimale, l'apport de liquide devrait être guidée par le suivi de

La D<sup>re</sup> Marie-Hélène Desjardins est néphrologue au Service de néphrologie de la Cité de la Santé de Laval.

## ENCADRÉ 1

### Rappel physiologique

Le volume intravasculaire est un facteur crucial dans le maintien de la stabilité hémodynamique, l'oxygénation tissulaire et le fonctionnement des organes. Les patients aux soins intensifs sont soumis à diverses situations (état ou choc septique, SRIS, iléus, saignement aigu, déshydratation, fièvre et traitements diurétiques ou autres procédés) réduisant le volume intravasculaire. L'hyperperméabilité capillaire, par extravasation de liquide et de macromolécules comme l'albumine, est une cause fréquente d'hypovolémie aux soins intensifs. Elle peut être causée par la libération d'endotoxines au cours d'un état septique grave ou d'un choc septique, mais très souvent elle est attribuable à un SRIS. Toute hypovolémie induit une activation du système nerveux sympathique et de l'axe rénine-angiotensine pour maintenir le débit cardiaque et la pression artérielle. Ces mécanismes compensateurs amènent une redistribution du débit sanguin vers la circulation cérébrale, coronarienne et rénale. Par contre, si la perte est excessive (> 30 % du volume sanguin total), les mécanismes de régulation physiologique sont dépassés, une mauvaise distribution du débit sanguin survient et plusieurs anomalies physiopathologiques de la microcirculation apparaissent (hypoxie, œdème des cellules endothéliales, fuite capillaire et libération de cytokines) entraînant une défaillance multiviscérale<sup>1,2</sup>.

La restauration du volume intravasculaire est donc une tâche essentielle dans la prise en charge des patients aux soins intensifs, afin de maintenir une circulation systémique adéquate ainsi qu'une microcirculation suffisante. Cela devient encore plus complexe lorsque le patient est atteint d'insuffisance rénale aiguë (IRA), qui est souvent induite par une hypovolémie intravasculaire entraînant une détérioration de l'irrigation rénale. Une fonction rénale adéquate ne peut se faire qu'en état d'euvolémie et donc de réplétion volémique suffisante<sup>1</sup>.

la pression veineuse centrale et de la pression capillaire pulmonaire bloquée (*wedge*). La restauration volémique devrait se poursuivre à la vitesse initiale tant que la pression de remplissage cardiaque et la pression artérielle systémique demeurent basses<sup>3</sup>.

## T A B L E A U I

### Buts du remplacement volémique aux soins intensifs

- Atteindre et maintenir une normovolémie et une stabilité hémodynamique
- Optimiser le transport d'oxygène
- Restaurer l'homéostasie volémique dans les différents compartiments liquidiens
- Améliorer l'irrigation dans la microcirculation

Le choix de la solution à employer dépend du type de liquide corporel perdu. Par exemple, des culots globulaires sont indiqués s'il y a saignement.

Il existe toujours une controverse quant à la bonne solution à employer.

Les solutions cristalloïdes isotoniques (NaCl à 0,9 % ou lactate de Ringer) sont très utilisées pour remplacer les pertes générales d'eau et d'électrolytes et constituent habituellement la solution de remplacement de premier choix. Comme elles ne contiennent pas de macromolécules pourvues d'une action oncotique, leur effet sur le volume plasmatique est environ de 200 ml pour chaque litre perfusé, avec une demi-vie de 20 à 30 minutes. En remplacement de pertes sanguines, ces solutions doivent être administrées en quantité de trois à quatre fois plus importante que les colloïdes (Pentaspán®, albumine) pour obtenir le même effet volémique<sup>1,3</sup>. Dans le syndrome inflammatoire systémique (SRIS) ou l'état septique (*sepsis*), où il y a une augmentation du flux transmembranaire et une diminution

de la pression oncotique, le transfert de liquide du compartiment intravasculaire au compartiment interstitiel est plus grand.

Plusieurs avantages théoriques ont été alloués aux colloïdes : expansion plus rapide du volume plasmatique (étant donné qu'ils demeurent davantage dans l'espace vasculaire) et risque réduit d'œdème pulmonaire (étant donné qu'il n'y a pas d'hypoalbuminémie dilutionnelle). Par contre, aucune étude contrôlée ni aucune méta-analyse n'ont pu démontrer ces avantages. Au contraire, les colloïdes pourraient même être associés à une augmentation du taux de mortalité de 4 % et n'offrent aucune protection contre l'œdème pulmonaire<sup>3</sup>.

L'albumine (très utilisée dans le passé) n'est plus employée en raison de son coût élevé et de l'absence d'avantages apparents. Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de raison d'utiliser l'albumine pour traiter l'hypovolémie ou l'hypoalbuminémie aux soins intensifs. L'albumine devrait être réservée aux situations où l'utilisation des colloïdes synthétiques est contre-indiquée (hypersensibilité au produit, trouble de la coagulation).<sup>1</sup>

Le colloïde le plus fréquemment utilisé est le Pentaspán, une solution de pentastarch à 10 % et de chlorure de sodium à 0,9 %. Le Pentaspán est le principal agent colloïdal utilisé au Canada pour l'expansion du volume plasmatique. Il offre des avantages distincts par rapport aux autres produits. Il est efficace, sécuritaire et peu coûteux. Ses effets indésirables potentiels sont les troubles de la coagulation, l'œdème pulmonaire, l'IRA et, très rarement, les réactions anaphylactoïdes ainsi que l'anaphylaxie. Ces deux derniers effets sont propres à tous les colloïdes, et leur incidence réelle est faible<sup>2</sup>. En respectant la dose maximale

### Choix de solutions pour le remplacement volémique

	Solutions	Avantages	Désavantages
<b>Cristalloïdes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● NaCl à 0,9 %</li> <li>● Lactate de Ringer (1,29 \$/l)</li> </ul>	Correction de la perte de liquide et d'électrolytes Peu coûteux Sécuritaire	Quantité nécessaire parfois importante en présence d'hyperperméabilité capillaire
<b>Colloïdes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Albumine à 25 % (112,98 \$ /100 ml)</li> <li>● Pentaspán à 10 % (27,90 \$ /250 ml)</li> </ul>	Augmentation théorique de la pression colloïdale osmotique intravasculaire	Plus coûteux Pas d'étude montrant un effet sur la réduction du taux de mortalité Effets secondaires à surveiller

de 2000 ml par jour, soit environ 28 ml/kg par jour, le Pentaspan est très sécuritaire.

L'utilisation d'un colloïde quel qu'il soit comporte possiblement un risque d'IRA qui augmente en fonction de la concentration et du nombre de fois que le produit est administré. Cependant, l'instabilité hémodynamique, la déshydratation et l'insuffisance rénale chronique préexistante sont des facteurs de risque d'IRA beaucoup plus importants que le type de colloïde utilisé.

En résumé, les solutions salines sont, en général, préférables pour corriger les déplétions volémiques graves ne faisant pas suite à un saignement. Leur utilisation est sûre. En outre, elles sont aussi efficaces que les colloïdes et beaucoup moins chères. Cependant, dans les cas de troubles de la microcirculation et d'hyperperméabilité capillaire, l'utilisation de solutions colloïdes peut être envisagée pour contribuer au maintien d'une irrigation tissulaire suffisante.

### Doit-on forcer la diurèse ? Qu'en est-il de l'utilisation de la dopamine et du furosémide ?

#### La dopamine pour prévenir ou traiter l'IRA ?

Les récepteurs de la dopamine sont présents dans les reins, le réseau splanchnique, le cœur et le cerveau. Au niveau rénal, leur stimulation à une concentration de 0,5 µg à 3 µg par kilogramme par minute (communément appelé « dose rénale ») entraîne une vasodilatation des artères interlobulaires et des artéioles afférentes et efférentes. À des concentrations supérieures (> 5 µg/kg/min), la dopamine induit par contre une vasoconstriction rénale en stimulant les récepteurs alpha-adrénergiques. La dopamine est également une hormone natriurétique, car elle augmente l'excrétion du sodium en diminuant sa réabsorption tubulaire. La signification clinique de ces phénomènes n'est pas claire. La dopamine, à une concentration de 1 µg/kg/min à 3 µg/kg/min, augmente sélectivement le débit rénal chez les sujets humains sains et chez les animaux présentant un état septique nécessitant l'utilisation de vasopresseurs. Ces

données ont mené à une utilisation fréquente de la dopamine à dose rénale pour augmenter la diurèse et préserver la fonction rénale des patients oliguriques aux soins intensifs. Chez les sujets atteints de maladies graves mais dont la fonction rénale et la diurèse sont normales, la dopamine administrée à raison de 2 µg/kg/min à 3 µg/kg/min augmente la diurèse. Quant à savoir si cet accroissement est bénéfique, cela suscite des discussions. Malgré son effet sur le débit rénal et la diurèse, il y a actuellement peu de preuves que la dopamine comporte un effet protecteur sur la fonction rénale des patients présentant un état septique ou atteints d'une autre maladie grave<sup>3,4</sup>. L'administration continue de dopamine n'est pas efficace pour prévenir le dysfonctionnement rénal à la suite d'une chirurgie cardiaque ou d'une chirurgie vasculaire abdominale majeure<sup>5-7</sup>. Une large étude contrôlée multicentrique à répartition aléatoire, menée auprès de patients aux soins intensifs atteints de SRIS et de dysfonctionnement rénal précoce, a comparé l'effet de l'administration de dopamine à 2 µg/kg/min à celui d'un placebo. Aucune différence n'a été notée quant au taux de créatinine atteint, à la nécessité d'amorcer un traitement de dialyse, à la durée du séjour aux soins intensifs et au séjour total à l'hôpital<sup>8</sup>. À l'heure actuelle, il n'y a donc pas de données soutenant l'utilisation de la dopamine à dose rénale pour prévenir ou traiter l'IRA. En plus de son manque d'efficacité démontrée, elle présente certains risques. En effet, même à faible dose, elle peut entraîner de l'hypotension, de la tachycardie, de l'arythmie ainsi que de l'ischémie myocardique et mésentérique.

#### Le furosémide, quand et comment l'utiliser ?

L'administration de diurétiques aux soins intensifs est une pratique courante, car les patients sont plus faciles à traiter s'ils ne présentent pas d'excès de volume et d'anomalies électrolytiques. La surcharge volémique peut aggraver les lésions pulmonaires et prolonger l'intubation<sup>9</sup>. Le danger, toutefois, est de trop réduire le volume circulant

**Les solutions salines sont, en général, préférables pour corriger les déplétions volémiques graves ne faisant pas suite à un saignement. Leur utilisation est sûre. En outre, elles sont aussi efficaces que les colloïdes et beaucoup moins chères.**

**À l'heure actuelle, il n'y a pas de données soutenant l'utilisation de la dopamine à dose rénale pour prévenir ou traiter l'IRA.**

**APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)**

Échelle utilisée aux soins intensifs pour évaluer et suivre l'évolution de l'état d'un patient présentant un problème de santé majeur. Ce score est basé sur des valeurs d'examen de laboratoire ainsi que sur l'état de base du patient. Le lecteur trouvera un logiciel lui permettant de calculer le score APACHE en ligne à l'adresse [www.sfar.org](http://www.sfar.org). Il doit cliquer sur l'hyperlien Utilitaires à gauche de l'écran, puis sur Scores (toujours à gauche) et, enfin, sur *Scores Apache II et mortalité prédite* (2<sup>e</sup> point de la colonne Adulte).

et d'ajouter ainsi une agression prérénale supplémentaire à une nécrose tubulaire aiguë (NTA) établie. Le rein en voie de rétablissement peut être plus sensible à cette deuxième agression, et une diminution relativement légère de l'irrigation rénale peut compromettre sa guérison. Ceci est particulièrement vrai en cas d'IRA où il n'y a plus d'autorégulation rénale et où le débit rénal dépend alors entièrement de la pression d'irrigation. Il ne faut pas fonder l'administration de diurétiques sur la présence d'œdème périphérique ou sur le poids du patient, sans prendre en compte le volume intravasculaire. Un patient peut avoir un excès volémique total et être en déplétion intravasculaire. Si l'état volémique est bien surveillé, de fortes doses de furosémide peuvent induire une excellente diurèse et convertir une IRA oligurique en IRA non oligurique dans bon nombre de cas. Toutefois, le besoin de dialyse et, plus important encore, le taux de mortalité ne sont pas réduits<sup>6,10,11</sup>.

La perfusion continue de furosémide pour prévenir une insuffisance rénale à la suite d'une intervention chirurgicale au cœur est associée à un taux de défaillance rénale plus élevé, donc à un effet délétère<sup>5</sup>. La plupart des études ont montré qu'une diurèse forcée induite par le furosémide ne prévenait pas la néphropathie associée aux produits de contraste ni la NTA ischémique<sup>9,10</sup>. Une étude récente

semble même indiquer que l'administration de diurétiques aux soins intensifs est dangereuse et associée à un taux de mortalité plus élevé et à une possibilité plus faible de rétablissement rénal<sup>10</sup>.

Malgré le fait que l'administration de fortes doses de furosémide ne change pas le pronostic des patients atteints d'IRA, la conversion d'une IRA oligurique en non oligurique permet un apport plus libéral de fluides et facilite la nutrition par voie parentérale<sup>10</sup>. Les diurétiques de l'anse sont clairement les plus efficaces. Cependant, ils peuvent l'être davantage en association avec les diurétiques thiazidiques.

Le furosémide s'administre en bolus de 20 mg à 250 mg par voie intraveineuse et peut être donné en perfusion allant jusqu'à 1 g par 250 ml en 24 heures, soit 10 cc/h. Même si la réaction aux diurétiques est favorable, le pronostic du patient reste inchangé. Il ne faut donc pas retarder un traitement en dialyse lorsqu'il est nécessaire.

**Que faire en cas de nécrose tubulaire aiguë ?**

La NTA est une cause importante d'IRA aux soins intensifs. Même si elle est habituellement attribuable à une agression ischémique (50 %) ou néphrotoxique (35 %), la cause est souvent multifactorielle. Aux soins intensifs, les patients souffrent d'IRA dans une proportion de 20 %. L'incidence de NTA y est très élevée (76 % des cas)<sup>10,11</sup>. Ni l'incidence de la NTA, ni la mortalité ou la morbidité associée n'ont diminué, malgré l'amélioration des soins apportés aux patients atteints d'IRA et la disponibilité des traitements de dialyse continue et intermittente<sup>10,13</sup>. Le taux de mortalité chez les patients souffrant de NTA aux soins intensifs varie de 50 % à 85 %<sup>10,11,13,14</sup>. Plusieurs facteurs réduisent le pronostic des patients. Lorsque l'ischémie est le facteur principal, le taux de mortalité est significativement plus élevé qu'en cas de néphrotoxicité<sup>12</sup>. En cas de défaillance multiviscérale, le taux de mortalité augmente avec le nombre d'organes atteints<sup>13,14</sup>. Les indices pronostiques de survie (scores APACHE II et III) sous-estiment le

**Ni l'incidence de la NTA, ni la mortalité ou la morbidité associée n'ont diminué, malgré l'amélioration des soins apportés aux patients atteints d'IRA et la disponibilité des traitements de dialyse continue et intermittente. Le taux de mortalité chez les patients souffrant de NTA aux soins intensifs varie de 50 % à 85 %**

risque de mortalité des patients atteints d'IRA aux soins intensifs, car la proportion du score alloué à l'IRA est de 4 % seulement. Donc, plusieurs nouveaux modèles d'indice de gravité ont été créés afin de mieux prédire le pronostic des patients souffrant d'IRA.

Généralement, une NTA guérit dans une période allant de 7 à 21 jours. Cependant, cet intervalle dépend largement de la durée et de la gravité de la crise ischémique initiale et de la présence ou de l'absence d'autres crises. Certains cas de guérison ont été signalés après plus de deux mois de dialyse. Le rétablissement est alors partiel, mais permet tout de même d'arrêter la dialyse. Les patients ayant survécu à une NTA ont généralement un bon pronostic de récupération rénale. La plupart retrouve leur niveau de fonction rénale antérieur ou presque, par régénération des cellules tubulaires. Une récupération complète est rapportée dans 56 % à 60 % des cas, mais de 5 % à 11 % des patients devront recevoir des traitements de dialyse permanents<sup>11</sup>.

Un diagnostic précoce de la NTA permet de retirer rapidement les agents toxiques responsables, d'instaurer des soins de soutien pouvant favoriser le rétablissement de la fonction rénale et d'épargner au patient l'administration excessive de cristalloïdes et autres fluides pouvant entraîner un œdème pulmonaire non cardiogénique<sup>11</sup>.

L'important à ce stade est d'éviter les agressions supplémentaires (anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques néphrotoxiques, produits de contraste iodés) et de garder une bonne hémodynamie. La perte d'autorégulation rénale prédispose le rein à des lésions ischémiques supplémentaires, car le débit rénal dépend alors entièrement de la pression artérielle. Une baisse légère ou importante de la pression artérielle due à une déplétion volémique, une dialyse, un état septique, une atteinte cardiaque, une anesthésie ou un traitement antihypertenseur peut réduire davantage l'irrigation rénale et induire de nouvelles lésions ischémiques. Ces agressions retardent la guérison de la NTA et augmentent ainsi le taux de mortalité<sup>11</sup>.

La dialyse est utilisée comme mode de suppléance rénale en attendant l'apparition d'une amélioration de la fonction rénale. L'hypervolémie (induite par l'apport nutritionnel et les médicaments intraveineux), les déséquilibres électrolytiques (hyperkaliémie, hyperphosphorémie), l'acidose et l'urémie grave peuvent tous entraîner le besoin d'une dialyse. Avec l'utilisation d'une membrane biocompatible et une augmentation de la dose de dialyse par traitement quotidien ou continu, certaines études semblent

## T A B L E A U III

### Indications de dialyse d'urgence

- **Indications absolues**
  - Péricardite urémique
  - Encéphalopathie urémique
- **Indications relatives (si les traitements médicaux usuels sont inefficaces ou contre-indiqués)**
  - Hypervolémie
  - Hyperkaliémie
  - Acidose métabolique
  - Autres anomalies électrolytiques

indiquer une amélioration du pronostic des patients<sup>11,15</sup> (tableau III).

La phase de rétablissement de la fonction rénale commence par une augmentation du volume urinaire témoignant de la régénération des cellules tubulaires. La dialyse peut enfin cesser. Les reins ne retiennent plus autant le sodium, le potassium, les bicarbonates et l'eau.

Encore une fois, les substances néphrotoxiques et les vasopresseurs doivent être utilisés avec prudence tandis que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à éviter<sup>16</sup>. ❧

**Date de réception :** 30 juillet 2003

**Date d'acceptation :** 31 décembre 2003

**Mots-clés :** insuffisance rénale aiguë, soins intensifs, dialyse d'urgence, nécrose tubulaire aiguë, diurétique, dopamine à dose rénale

### Bibliographie

1. Ragaller MJR, Theilen H, Koch T. Volume replacement in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 (Suppl 17) : 33-9.
2. Prise en charge de la fluidothérapie. Rapport de la 58<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société canadienne des anesthésiologistes. Perspectives nouvelles sur l'expansion du volume plasmatique : Le rôle des agents colloïdaux. 21-25 juin 2002 ; Victoria, Colombie-Britannique.
3. Rose BD. Fluid replacement in volume depletion. Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults. Duration and possible therapy of acute renal tubular necrosis. *UpToDate* 2003 ; Vol. 11 N° 1.
4. Chertow GM, Sayegh MH, Allgren RL, Lazarus JM. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcome in acute renal failure? *Am J Med* 1996 ; 101 : 49-53.
5. Lassnig A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 97-104.
6. Pavoni V, Verri M, Ferraro L, Alberto Volta C, Paparella L, Capuzzo M



## S U M M A R Y

**Oliguria in the intensive care unit.** Maintenance and restoration of intravascular volume are essential tasks of critical care management to achieve sufficient organ function and to avoid multiple organ failure in critically ill patients. Inadequate intravascular volume followed by impaired renal perfusion is the predominant cause of acute renal failure. Crystalloid solutions are the first choice to correct fluid and electrolyte deficit in these patients. Colloid solutions are indicated in particular situations. Acute tubular necrosis (ATN) is common in hospitalized patients, particularly in the intensive care unit. Over the past four decades, the mortality rate from ATN has remained at 50%-80%. Diuretics are frequently used to facilitate fluid management. The pros and cons of loop diuretics and low dose dopamine are discussed along with the issues related to their use to avoid dialysis and to improve outcome. Strategies to prevent and treat ATN along with dialysis indications are given to the reader.

**Key words:** acute renal failure, intensive care, acute dialysis, acute tubular necrosis, diuretic, low dose dopamine.

- et coll. Plasma dopamine concentration and effects of low dopamine doses on urinary output after major vascular surgery. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl 66): 75-80.
7. Baldwin L, Henderson A, Hickman P. Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. *Ann Intern Med* 1994; 120: 744.
  8. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trial Group. *Lancet* 2000; 356 (9248): 2139-43.
  9. Kellum JA. Use of diuretics in the acute care settings. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl 66): 67-70.
  10. Lameire N, Vanholder R, Van Biesen W. Loop diuretics for patients with acute renal failure helpful or harmful? *JAMA* 2002; 288 (20): 2599-601.
  11. Esson LE, Schrier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Ann Intern Med* 2002; 137 (9): 744-53.
  12. Weisberg LS, Allgren RL, Genter FC, Kurnik BR. Cause of acute tubular necrosis affects its prognosis. *Arch Intern Med* 1997; 157 (16): 1833-8.
  13. Star RA. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1817-31.
  14. Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl 66): 16-24.
  15. Schiff H, Lang S, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346 (5): 305-10.
  16. Short A, Cummings A. ABC of intensive care: Renal support. *BMJ* 1999; 319 (7201): 41-4.