

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—
**volume 2004
publié le 1.12.2004**



*VINGT-HUITIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2004*

Les troubles hémorragiques fonctionnels. Place du stérilet aux hormones

C. YAZBECK, C. DHAINAUT, A. BATALLAN,
A. RODRIGUES, P. MADELENAT*
(Paris)

I. INTRODUCTION

Les ménorragies constituent un motif fréquent de consultation (10 à 12 % des consultations gynécologiques). Elles se définissent par des pertes de sang supérieures à 80 ml par épisode menstruel et s'accompagnent fréquemment d'une anémie ferriprive. Les ménorragies sont difficiles à quantifier, d'une part en raison de l'appréciation très subjective des patientes, d'autre part en raison des variations inter-individuelles de la tolérance aux saignements. Les traitements médicaux symptomatiques et les progestatifs de synthèse ont une efficacité partielle et sont contraignants : dans ce contexte, la moitié des patientes aura recours à l'hystérectomie dans un délai de 5 ans environ.

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG) ou Mirena® (Schering) a été développé initialement comme une nouvelle méthode contraceptive à la croisée des chemins entre la contraception orale, dont il partage l'efficacité, et le DIU classique dont il partage la longue durée d'action. Le DIU-LNG est largement commercialisé à travers le monde : environ 2 millions de femmes sont porteuses de ce dispositif (1). Les études entreprises depuis plusieurs années, ainsi que

* Service de Gynécologie Obstétrique – CHU Bichat-Claude-Bernard
46, rue Henri Huchard – 75018 PARIS

les expérimentations cliniques, ont mis en évidence, outre une parfaite efficacité contraceptive, un effet favorable sur la réduction des règles en durée et en intensité, ce qui a amené plusieurs auteurs à l'utiliser dans le traitement des ménorragies fonctionnelles.

Ce travail vise à établir à travers une revue de la littérature une mise à jour sur la place du DIU-LNG dans le traitement des ménorragies fonctionnelles.

II. TRAITEMENT MÉDICAL DES MÉNORRAGIES

L'efficacité des différents traitements médicaux proposés dans le cas des ménorragies varie de 20 à 97 % selon le type de traitement (Tableau I) ; ainsi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) diminuent le flux menstruel de 20 à 50 % chez trois quarts des femmes ayant des ménorragies. Les anti-fibrinolytiques agissent en inhibant la conversion du plasminogène en plasmine au niveau de l'endomètre, et réduisent le flux menstruel de 46,7 % d'après la méta-analyse de Coulter (2). La réduction du flux menstruel avec le danazol ou les agonistes de la GnRH est variable, pouvant dépasser les 90 %, mais au prix d'effets secondaires non négligeables dus essentiellement à l'état hypo-œstrogénique créé par ces traitements (3).

Tableau I. Efficacité et tolérance des traitements pharmacologiques des ménorragies

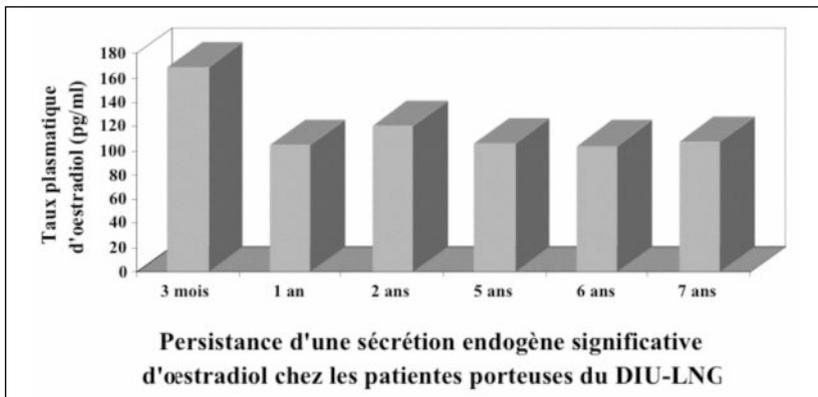
Traitement	Réduction du flux menstruel	Effets secondaires
Acide méfénamique	20 – 50 %	Gastralgies, nausées, vomissements, bronchospasme
Acide tranexamique	47 – 54 %	Nausées, vomissements, diarrhée
Progestérone orale	32 – 50 %	Céphalées, vertiges, nausées, rétention d'eau, surpoids, engorgement mammaire,...
Œstro-progestatifs	43 %	Céphalées, nausées, vomissements, métrorragies, surpoids, engorgement mammaire
Danazol	49,7 %	Crampes musculaires, fatigue, surpoids, atrophie mammaire, acné, hirsutisme, vaginite atrophique,...
Analogues GnRH	> 90 %	Bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, dyspareunie, ostéoporose,...
DIU-LNG	74 – 97 %	Métrorragies occasionnelles, effets secondaires des progestatifs.

D'après Roy & Bhattacharya, 2004 (21)

III. MÉCANISME D'ACTION DU DIU-LNG

Les taux plasmatiques de lévonorgestrel se stabilisent entre 150 et 200 pg/ml après quelques semaines de la pose du DIU-LNG. Ces taux sont inférieurs à ceux observés avec les implants au lévonorgestrel ou aux contraceptifs oraux. L'absence de modification de la tension artérielle, des lipides plasmatiques, des facteurs de l'hémostase et du métabolisme glucidique témoignent du faible impact systémique du DIU-LNG. Malgré une décroissance avec le temps, le taux plasmatique de lévonorgestrel reste suffisant pendant une période de 78 mois (4) (Figure 1).

Figure 1. DIU-LNG et fonction ovarienne



Effet sur l'endomètre : l'observation d'une réduction nette du flux menstruel avec le DIU-LNG, allant jusqu'à 97 %, résulte d'un mécanisme d'action multi-factoriel se traduisant au plan histologique par une atrophie épithéliale et glandulaire de l'endomètre et par une décidualisation des cellules stromales. Une autre piste est celle de la régulation locale de l'hémostase ; on observe chez les femmes porteuses du DIU-LNG une expression constante, tout le long du cycle, de l'ARN messager de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et de son inhibiteur (PAI-1) dans les cellules endométriales. Cette expression est identique à celle de la phase menstruelle chez le groupe contrôle. Ainsi, le DIU-LNG joue un rôle important dans l'inhibition de la fibrinolyse locale ; cet effet étant supérieur à celui de l'acide tranexamique par voie systémique et avec moins d'effets secondaires (5).

Effet sur la fonction ovarienne : la fonction ovarienne est normale chez la majorité des patientes utilisant le DIU-LNG ; 2/3 des cycles restent ovulatoires. Cependant, le flux menstruel n'est pas prédictif de la fonction ovarienne. Le taux d'aménorrhées à un an varie entre 20 et 60 %, et est surtout la conséquence d'un effet direct sur l'endomètre plutôt que d'une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire (6).

Des kystes ovariens fonctionnels ont été observés chez des femmes sous DIU-LNG. Leur fréquence est variable selon les études et selon la méthodologie (recherche échographique systématique ou symptomatologie clinique). Inki et al. (7) ont retrouvé, chez 236 femmes traitées pour ménorragies par DIU-LNG versus hystérectomie, une fréquence supérieure de kystes ovariens fonctionnels sous DIU-LNG chiffrée à 17,5 % à un an. Cependant, 94,1 % de ces kystes étaient asymptomatiques et/ou spontanément résolutifs.

IV. EFFICACITÉ CONTRACEPTIVE DU DIU-LNG

Le DIU-LNG a fait l'objet de plusieurs études comparatives et non comparatives afin d'évaluer son efficacité contraceptive. D'après une récente revue de la littérature, le taux global de grossesses pendant la première année est de 0,1 %, constituant l'un des taux les plus faibles parmi toutes les méthodes contraceptives généralement utilisées, y compris les stérilisations tubaires. De plus, la tolérance au produit reste parmi les meilleures, 81 % des femmes continuent à utiliser le DIU-LNG après un an (8).

V. EFFETS INDÉSIRABLES DU DIU-LNG

Ils résultent tout d'abord des contraintes mécaniques de la contraception endo-utérine : difficultés d'insertion, malposition du DIU, expulsion partielle dans 1,2 % des cas.

Les faibles taux plasmatiques du lévonorgestrel (20 µg/24 h) minimisent en général les effets secondaires habituellement constatés avec les progestatifs (maux de tête, symptômes mammaires...).

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – PLACE DU STÉRILET AUX HORMONES

Dans l'étude de Ronnerdag (9), il n'y avait pas de grossesses indésirables ni de prise de poids excessive (0,49 kg/an). Le taux de continuation après 12 ans de suivi était de 23 %.

Il est clair que les modifications des caractéristiques du cycle menstruel représentent la cause la plus commune d'arrêt de l'utilisation du DIU-LNG. On note quelques métrorragies durant la période initiale d'ajustement de l'endomètre, et qui peuvent persister dans 12 % des cas. En revanche, un saignement régulier est noté chez 28 % des patientes et une aménorrhée allant jusqu'à 60 % des cas.

VI. EFFETS THÉRAPEUTIQUES DU DIU-LNG

Après une revue systématique de la littérature, nous avons identifié un total de 45 études portant sur le DIU-LNG et le flux menstruel. En sélectionnant les populations de patientes ayant des ménorragies confirmées, nous avons retenu 16 études (5 études de cas, et 11 études randomisées contrôlées).

Entre 1989 et 1997, cinq études cliniques portant sur des séries de patientes variant entre 10 et 42 montrent un effet thérapeutique remarquable du DIU-LNG dans les ménorragies fonctionnelles, en notant une réduction significative du flux menstruel allant de 74 à 97 % (10) (Tableau II). Cette efficacité a été comparée par la suite aux autres moyens thérapeutiques actuellement disponibles, à savoir le traitement médical, la résection endométriale hystéoscopique, la thermocoagulation endométriale et l'hystérectomie.

Tableau II. Effets thérapeutiques du DIU-LNG (études non comparatives)

Auteur (année)	Nombre de cas	Période de suivi (mois)	Flux menstruel (ml)		
			De base	Après DIU-LNG	Réduction
Scholten, 1989 (21)	11	7-12	119	17	86 %
Andersson & Rybo, 1990 (22)	16	12	176	5	97 %
Milsom, 1991 (23)	16	12	203	9	96 %
Tang & Lo, 1995 (24)	10	6	247	26	89 %
Barrington & Bowen, 1997 (25)	42	12	120	31	74 %

I. DIU-LNG et traitement médical

Dans une étude randomisée comparative entre DIU-LNG et noréthistérone, portant sur 44 patientes d'âge moyen 39 ans et présentant des ménorragies idiopathiques supérieures à 80 ml, Irvine a évalué d'une façon objective le flux menstruel à 3 mois, et a montré une efficacité du DIU-LNG au moins identique à celle de la noréthistérone à une dose de 5 mg 3 fois par jour de J 5 à J 26 (94 % vs 87 %, $p = 0,56$), avec un taux de continuation de 77 % et un taux de satisfaction de 64 % supérieurs à ceux du groupe noréthistérone (33) (Tableau III).

Tableau III. Études randomisées contrôlées comparant le DIU-LNG aux autres traitements des ménorragies

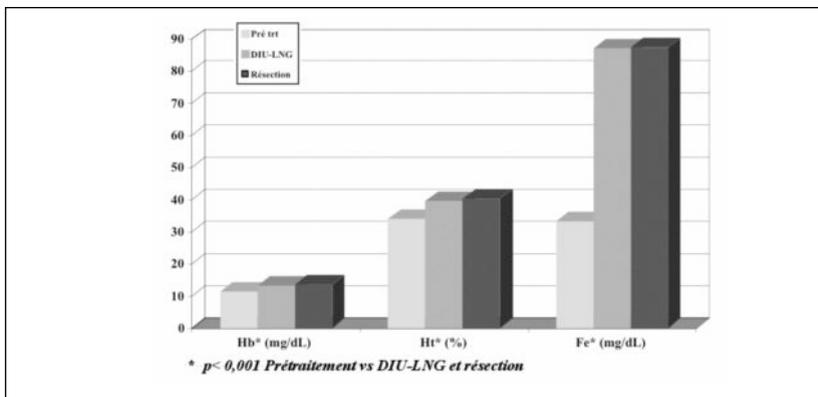
Auteur (année)	Pays	Traitement et nombre de patientes	Réduction du flux menstruel (%)	Période de suivi (mois)
Irvine, 1998	UK	DIU-LNG = 22 Norethistérone = 22	94 87	3
Crosignani, 1997	Italie	DIU-LNG = 35 Résection endométriale = 35	79 89	12
Kittelsen, 1998	Norvège	DIU-LNG = 30 Résection endométriale = 30	90 98	12
Soysal, 2002	Turquie	DIU-LNG = 36 Thermocoagulation = 36	87 95	12
Barrington, 2003	UK	DIU-LNG = 25 Thermocoagulation = 25	71 50	6
Lähteenmäki, 1998	Finlande	DIU-LNG = 28 Contrôle = 28	na	12
Hurskainen, 2001	Finlande	DIU-LNG = 119 Hystérectomie = 117	na	12

2. DIU-LNG et endométrectomie

En 1997, Crosignani et al. (11) ont comparé le DIU-LNG à la résection endométriale à l'anse dans une étude prospective randomisée sur 70 patientes préménopausiques et a montré, après un suivi de 12 mois, une augmentation significative de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du fer sérique dans les deux groupes par rapport à l'état préthérapeutique (Figure 2). De même, ils ont noté une diminution significative du saignement mensuel, plus marquée dans le groupe bénéficiant d'une résection endométriale (38,8 ml vs 23,5 ml, $p = 0,015$). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence dans les caractéristiques du flux menstruel ni dans le degré

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – PLACE DU STÉRILET AUX HORMONES

Figure 2. DIU-LNG et endométréctomie : efficacité sur les paramètres sanguins



de satisfaction des patientes qui étaient sensiblement identiques. Le DIU-LNG nécessitait moins d'expérience, et ses résultats étaient plus reproductibles.

Une étude similaire faite par Kittelsen et Istre en 1998 (12) a montré une efficacité comparable des deux méthodes thérapeutiques, avec une diminution du score visuel de saignement plus importante dans le groupe ayant subi une endométréctomie (42 ml vs 6,6 ml). Par ailleurs, ces auteurs ont noté un taux de retraits précoces du DIU-LNG de 20 % à cause des effets secondaires rencontrés ; mais le DIU-LNG avait l'avantage d'être réversible et ne comprenait pas de risques opératoires, le taux de réintervention hystéroscopique étant de 13 % après endométréctomie, à cause des douleurs ou des saignements post-opératoires.

Les résultats sur l'efficacité des deux méthodes sont confirmés par une étude comparative récente faite par Istre (13), qui montre une réduction significative du flux menstruel à 12 mois, plus marquée avec l'endométréctomie (90 % vs 96 %), et un succès global en faveur de l'endométréctomie (67 % vs 90 %). En revanche, les effets secondaires sont comparables et il n'y a pas de différence significative entre les variations plasmatiques de l'œstradiol et de la FSH (Tableau IV).

Globalement, les deux méthodes sont efficaces dans la réduction du flux menstruel. Bien que cette réduction soit plus marquée avec la résection endométréctriale, les avantages du DIU-LNG par rapport à l'endométréctomie résident principalement dans sa réversibilité, dans sa grande efficacité contraceptive, et dans son insertion relativement facile sans besoin d'anesthésie (14).

Tableau IV. Efficacité et effets secondaires des deux méthodes (DIU-LNG versus endomérectomie)

	DIU-LNG	Résection endométriale	p
Réduction du flux menstruel	90 %	96 %	S
Effets secondaires (...)	43 %	31 %	NS
Dysménorrhée (EVA)	↓	↓	NS
Troubles du sommeil (EVA)	↓	↑	S
Succès global du traitement	67 %	90 %	S

3. DIU-LNG et thermocoagulation

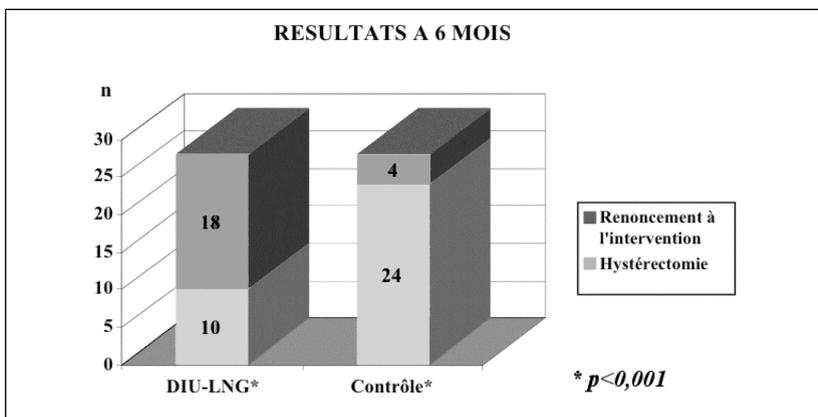
Barrington et al. (15) ont comparé récemment l'efficacité du DIU-LNG à celle de la thermocoagulation endométriale au ballon (Thermachoice®) dans la prise en charge des ménorragies fonctionnelles. Cinquante patientes ont ainsi été randomisées à l'un des deux traitements. Les scores de flux menstruel post-DIU-LNG et thermocoagulation étaient comparables dans les deux groupes (19 versus 27 respectivement ; $p = 0,69$). Soysal et al. (16) ont retrouvé chez 72 patientes randomisées entre DIU-LNG et thermocoagulation une augmentation significative de l'hémoglobine dans les deux groupes à un an, ainsi qu'une diminution significative des scores de flux menstruel, mais plus marquée dans le groupe thermocoagulation (55,0 versus 21,8 ; $p < 0,001$).

4. Alternative à l'hystérectomie

Si l'hystérectomie est la solution la plus efficace, elle s'accompagne d'une certaine morbidité et de complications dont les taux ne peuvent être ignorés. Dans ce contexte, Lähteenmäki et al. (17) ont démontré en 1998, dans une étude randomisée multicentrique, que 64 % des patientes justiciables d'une hystérectomie pour ménorragies ont renoncé à l'intervention chirurgicale 6 mois après pose du DIU-LNG, contre 14 % seulement dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). La durée du saignement menstruel est passée de 7 jours à 2 jours après 12 mois sous DIU-LNG, et les pathologies sous-jacentes (myomes ou adénomyose) constituaient 75 % des causes de retrait et d'insatisfaction (Figure 3).

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – PLACE DU STÉRILET AUX HORMONES

Figure 3. DIU-LNG alternative à l'hystérectomie



Une étude finlandaise de Hurskainen (18) s'est intéressée à l'efficacité et au coût de ces traitements. En comparant 117 hystérectomies à 119 poses de DIU-LNG, le taux de continuation avec le stérilet à un an a été de 68 %, avec 32 % de métrorragies dans ce même délai. 20 % seulement ont eu recours à l'hystérectomie dans ce groupe. Les douleurs ont été deux fois moins fréquentes après hystérectomie, mais les indices de bien-être et de qualité de vie étaient identiques pour les deux techniques avec un coût du traitement trois fois moindre pour le DIU-LNG. Après un suivi de 5 ans de la même cohorte de patientes, 42 % ont eu recours à l'hystérectomie, mais le bénéfice du DIU-LNG en termes de qualité de vie et de coût global du traitement reste significatif (Figure 4) (19).

Une autre évaluation à long terme (sur une durée de 4 ans et demi) a été faite par Barrington et coll. (20) en 2002 montrant, après insertion d'un DIU-LNG à 50 patientes en attente d'un traitement chirurgical, un renoncement à la chirurgie dans 67,4 % des cas. 31 patientes avaient toujours le stérilet et étaient satisfaites (Tableau V).

YAZBECK & COLL

Figure 4. Évaluation du coût global des deux traitements (DIU-LNG vs hystérectomie)

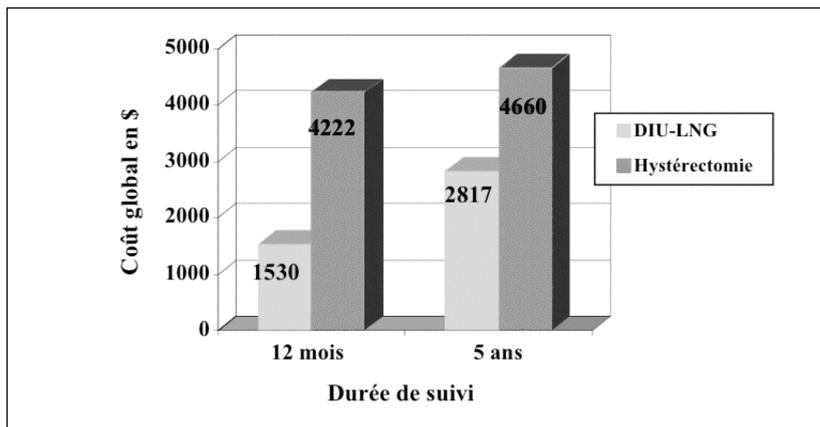


Tableau V. DIU-LNG alternative au traitement chirurgical

	Nombre de patientes	Fréquence (%)
Taux de retraits	23	50
Causes de retrait		
– Expulsion spontanée	5	10,9
– Douleur et saignements	9	19,5
– Saignements	1	2,2
– Autres causes (...)	8	17,4
Traitement chirurgical adopté	15	32,6
Renonciation à la chirurgie	31	67,4

VII. CONCLUSION

Le DIU-LNG représente donc une méthode simple et réversible permettant, en plus de son effet contraceptif, la réduction du flux menstruel d'environ 80 % ainsi que la correction de l'anémie. La patiente doit bien sûr être correctement informée de la fréquence des métrorragies pouvant apparaître en début de traitement et pendant les trois premiers mois.

La contraception est bien entendu assurée de manière fiable et durable.

Le DIU-LNG demeure donc une technique non chirurgicale efficace et adaptée pour obtenir une réduction du flux menstruel chez les patientes souffrant de ménorragies fonctionnelles. Un élargissement de ses indications est en cours d'évaluation, notamment pour les patientes présentant une adénomyose et pour celles qui présentent une endométriose sévère symptomatique.

Résumé

Les ménorragies constituent un motif fréquent de consultation. Les traitements médicaux symptomatiques et les progestatifs de synthèse ont une efficacité partielle et sont contraignants. La place du dispositif intra-utérin au lévonorgestrel dans le traitement des ménométrorragies est étudiée à travers une revue de la littérature.

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel représente une méthode simple et réversible permettant la réduction du flux menstruel chez les patientes souffrant de ménorragies fonctionnelles. La contraception est bien entendu assurée de manière fiable et durable.

Bibliographie

1. Campana A, Kulier R, Epiney M. Traitement médical des ménorragies: Revue de la littérature. *Med Hyg* 1999; 57: 1585-90.
2. Coulter A, Kelland J, Peto V et al. Treating menorrhagia in primary care: an overview of drug trials and survey of prescribing practice. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 456-71.
3. Irvine GA, Campbell MA, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 592-8.
4. Faundes A, Alvarez F, Diaz J. A latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann Med* 1993; 25: 149-53.
5. Rutanen Em, Hurskainen R, Finne P, Noke-lainen K. Induction of endometrial plasminogen activator-inhibitor 1: a possible mechanism contributing to the effect of intrauterine levonorgestrel in the treatment of menorrhagia. *Fertil Steril* 2000; 73: 1020-4.
6. McGavigan CJ, Cameron IT. The Mirena Levonorgestrel system. *Drugs of today* 2003; 39: 973-84.
7. Inki I, Hurskainen R, Palo P, Ekholm E, Grenman S, Kivela A et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20: 381-5.
8. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2004; 70: 89-96.
9. Ronnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 716-21.
10. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 74-86.
11. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Sci B, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 257-63.
12. Kittelsen N, Istre O. A randomized study comparing levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) and transcervical resection of the endometrium (TCRE) in the treatment of menorrhagia: preliminary results. *Gynaecol Endosc* 1998; 7: 61-5.
13. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001; 76: 304-9.
14. Romer T. Prospective comparison study of levonorgestrel IUD versus Roller-Ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90: 27-9.
15. Barrington J, Arunkalaivanan A, Abdel Fattah M. Comparison between the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 72-4.
16. Soysal M, Soysal S, Ozer S. A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Zentralbl Gynakol* 2002; 124: 213-9.
17. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, Gustaf Nilsson C. Open randomized study of use of levonorgestrel-releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122-6.
18. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 273-7.
19. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *JAMA* 2004; 291: 1456-63.
20. Nagrani R, Bowen P, Barrington J. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the management of menorrhagia? *BJOG* 2002; 109: 345-7.
21. Scholten PC, Christaens GM, Haspels AA. Treatment of menorrhagia by intrauterine administration of levonorgestrel. In: *The Levonorgestrel IUD: clinical performance and*

TROUBLES HÉMORRAGIQUES FONCTIONNELS – PLACE DU STÉRILET AUX HORMONES

impact on menstruation, Scholten PC ed. Utrecht, the Netherlands 1989: 47-55.

22. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 690-4.

23. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of

idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879-83.

24. Tang GWK, Lo SST. Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995; 51: 231-5.

25. Barrington J, Bowen P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 614-6.