

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

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

—  
**volume 2005  
publié le 30.11.2005**



*VINGT-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2005*

# **Douleurs pelviennes chroniques : les bonnes explorations paracliniques, la place de la cœlioscopie**

Y. ANSQUER<sup>1, 2</sup>, P. SANTULLI<sup>2</sup>, L. MANDELBROT<sup>2</sup>,  
C. CHAPRON<sup>3</sup>, B. CARBONNE<sup>1</sup>  
(Paris)

## INTRODUCTION

Il n'y a pas de définition précise des douleurs pelviennes chroniques. La plupart des auteurs s'accordent cependant sur la définition suivante : douleur de localisation pelvienne, non cyclique, évoluant depuis au moins 6 mois, et dont la sévérité est suffisante pour engendrer une inaptitude fonctionnelle ou une prise en charge médicale (2).

La prévalence des douleurs pelviennes chroniques est estimée entre 15 et 20 % pour les femmes âgées de 15 à 80 ans (26).

Les données de la littérature ne permettent pas pour chaque étiologie de douleurs pelviennes chroniques d'évaluer la sensibilité et la spécificité de chaque examen complémentaire. Les pathologies potentiellement sources de douleurs sont en effet diverses (2). L'étiologie des douleurs pelviennes chroniques est le plus souvent non gynécologique. Dans une large étude anglaise en population, les causes gynécologiques n'arrivaient qu'en troisième position avec 20,2 % des cas derrière les causes gastro-intestinales (37,7 %) et urinaires (30,8 %) (34).

1. Service de gynécologie-obstétrique – Hôpital St-Antoine – Paris.

2. Service de gynécologie-obstétrique – Hôpital Louis-Mourier – Colombes.

3. Service de gynécologie-obstétrique II – Hôpital Cochin – Paris.

De plus, dans 25 à 50 % des cas, plusieurs pathologies sont associées chez une même patiente (35). Inversement les pathologies habituellement en cause dans les algies pelviennes chroniques sont également retrouvées chez des patientes consultant pour d'autres motifs. Rapkin et al. ont comparé la fréquence des adhérences pelviennes chez 100 femmes ayant eu une cœlioscopie pour algies pelviennes versus 88 pour infertilité (30). La prévalence des adhérences était de 26 % en cas de douleurs pelviennes versus 39 % en cas d'infertilité. Il n'y avait pas de différence sur la densité ni la topographie des adhérences, or seulement 12 % des femmes infertiles ayant des adhérences se plaignaient de douleurs pelviennes. La relation de causalité est donc supposée lorsqu'une pathologie est identifiée mais elle n'est pas prouvée (2).

L'examen clinique est insuffisant pour le diagnostic étiologique des algies pelviennes :

- 1) Plus de la moitié des patientes ayant un examen clinique normal ont une pathologie diagnostiquée lors de la cœlioscopie (14) ;
- 2) Il y a souvent une discordance entre le diagnostic clinique et le diagnostic histologique obtenu après cœlioscopie (24).

## I. ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE ET ENDOVAGINALE

Les auteurs s'accordent sur l'intérêt de l'échographie comme premier et le plus souvent seul examen d'imagerie nécessaire (11, 13, 28). Pour être complet, l'examen doit combiner les voies abdominale et vaginale (11).

Les principales limites de l'échographie sont les adhérences et les implants péritonéaux superficiels d'endométriose (28). Pour le diagnostic des adhérences la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 50 à 80 % et de 55 à 95 % en fonction des critères retenus (16). Pour l'endométriose, Nezhat et al., dans une population de 91 femmes ayant une preuve histologique d'endométriose, ont rapporté une sensibilité de l'échographie de 89 % pour les lésions ovariennes ou utérines mais de seulement 11 % pour les adhérences et les implants superficiels ( $p < 0,001$ ) (27).

## II. L'IRM

L'IRM a des indications rares et uniquement lorsque l'échographie est anormale, en particulier lorsque l'image échographique est douteuse ou atypique (2).

Dans le cadre de l'endométriose profonde, l'intérêt majeur de l'IRM est de donner une évaluation globale du pelvis et un document d'imagerie qui peut être analysé secondairement, alors que l'échographie n'explore qu'une partie limitée et est opérateur dépendante.

Bazot et al. ont rapporté sur une série de 195 patientes une sensibilité de l'IRM de 90,3 %, une spécificité de 91 %, une valeur prédictive positive de 92,1 % et une valeur prédictive négative de 89 % (9). L'échographie endorectale est cependant compétitive voire supérieure à l'IRM lorsque l'opérateur est entraîné au diagnostic des lésions d'endométriose profonde. Chapron et al. ont comparé chez 81 patientes l'échographie endorectale et l'IRM pour le diagnostic des lésions d'endométriose de la paroi rectale. L'échographie endorectale était supérieure à l'IRM pour la sensibilité et la valeur prédictive négative avec respectivement une sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative de 97,1 %, 89,4 %, 86,8 %, 97,7 % pour l'échographie versus 76,5 %, 97,9 %, 96,3 %, 85,2 % pour l'IRM (12). L'échographie endovaginale pourrait s'avérer suffisante au diagnostic des lésions de la cloison recto-vaginale (8).

## III. LES AUTRES EXPLORATIONS NON CHIRURGICALES

Les autres explorations paracliniques ne sont prescrites qu'en fonction du contexte, comme par exemple la cystoscopie lorsqu'une cystite interstitielle est suspectée (EAU 2004) ou l'uro-IRM pour le diagnostic des lésions endométriosiques de l'uretère (7). L'hystérosalpingographie n'a plus d'indication, l'échographie et l'IRM étant supérieures pour le diagnostic d'adénomyose (Arnold 1995). Les indications du scanner sont limitées car, par rapport à l'IRM, cet examen a l'inconvénient d'être un examen ionisant et d'offrir une moins bonne résolution spatiale ainsi que des contrastes (13).

## IV. PLACE DE LA CÉLIOSCOPIE

Environ 40 % des cœlioscopies sont indiquées pour des douleurs pelviennes chroniques (17), ce qui suppose un large recours des praticiens à la cœlioscopie dans le cadre de cette pathologie. La cœlioscopie offre en effet des avantages diagnostiques et thérapeutiques par rapport aux autres moyens d'investigation. Le recours systématique à la cœlioscopie peut être cependant critiqué car, dans la prise en charge des algies pelviennes chroniques, plus que le diagnostic étiologique, c'est la rémission des symptômes qui est recherchée. Ainsi Peters et al. ont comparé par un essai randomisé incluant 106 patientes l'importance de la douleur un an après la prise en charge. Dans le premier groupe, la cœlioscopie était systématiquement réalisée en l'absence de pathologie organique suspectée, et si la cœlioscopie était normale d'autres étiologies en particulier psychologiques étaient recherchées. Dans le second groupe, une approche globale était d'emblée choisie avec une évaluation à la recherche de facteurs somatiques, psychologiques, diététiques, environnementaux, et la cœlioscopie n'était pas réalisée systématiquement. À un an, la douleur était significativement mieux corrigée dans le groupe n'ayant pas eu de cœlioscopie systématique ( $p < 0,01$ ) (29).

Les pathologies diagnostiquées par la cœlioscopie sont variables (Tableau I) mais dominées par les adhérences et l'endométriose dans une étude portant sur 1 629 femmes (22). Ces résultats sont confirmés dans une revue de la littérature regroupant 1 524 patientes : la cœlioscopie était jugée normale dans 35 % des cas, l'endométriose représentait 33 % des diagnostics et les adhérences 24 % (20). En l'absence d'orientation sur le diagnostic étiologique au terme des explorations préopératoires, la cœlioscopie aura donc pour principal intérêt d'éliminer une endométriose et/ou la présence d'adhérences.

Tableau I. Diagnostics cœlioscopiques chez 1 629 femmes opérées pour algie pelvienne chronique (22)

Diagnostic cœlioscopique	N (%)
Pas de pathologie	391 (24 %)
Endométriose	400 (24,6 %)
Adhérences	577 (35,4 %)
Hydrosalpinx	105 (6,4 %)
Kyste de l'ovaire	60 (3,7 %)
Ovaire polykystique	72 (4,4 %)
Autre	24 (1,5 %)

## 1. Intérêt diagnostique

### ***1.1 Intérêt diagnostique lorsqu'une pathologie est suspectée par l'examen clinique et/ou les examens complémentaires***

La cœlioscopie permet le plus souvent de confirmer la ou les anomalies évoquées en préopératoire puisqu'un examen anormal est associé dans 70 à 90 % des cas à une cœlioscopie anormale (32).

La cœlioscopie permet un diagnostic histologique. Lorsqu'une endométriose est suspectée, au cours de l'exploration cœlioscopique des biopsies des zones suspectes doivent être réalisées, le diagnostic visuel étant incorrect dans 10 à 90 % des cas (33).

La cœlioscopie permet également d'infirmier des pathologies évoquées par l'évaluation préopératoire. Dans une population de 232 patientes opérées pour algies pelviennes chroniques, 97 avaient une pathologie suspectée en préopératoire, or pour 21 de ces patientes (21,6 %) la cœlioscopie s'est avérée normale (4).

### ***1.2 Intérêt diagnostique lorsque le bilan préopératoire est normal***

La cœlioscopie permet dans environ 50 % des cas d'obtenir un diagnostic étiologique lorsque l'évaluation préopératoire est normale (14, 24).

## 2. Intérêt thérapeutique de la cœlioscopie dans les algies pelviennes chroniques

Le traitement cœliochirurgical des anomalies détectées est le plus souvent efficace sur la symptomatologie douloureuse. Carter a évalué par une échelle analogique de 1 à 10 (1 si absence de douleur et 10 si douleur insupportable) 100 patientes ayant eu un traitement cœlioscopique pour algies pelviennes chroniques. Le score de douleur moyen était de 8,2 en préopératoire, 3,6 un mois après la chirurgie, 1,9 à six mois et 2,2 à trois ans (10).

Dans le cadre des douleurs pelviennes chroniques liées à l'endométriose, Abbott et al. ont rapporté sur une série de 176 femmes, une amélioration très significative de la douleur ( $p < 0,0001$ ), de la qualité globale de vie ( $p = 0,008$ ) et de la sexualité ( $p = 0,001$ ), avec un recul de 2 à 5 ans (1).

Une amélioration de la symptomatologie douloureuse peut être également observée alors que l'exploration cœlioscopique est normale et qu'aucun geste n'est réalisé. Parmi 60 patientes ayant une exploration cœlioscopique normale, seules 2 décrivaient une absence d'amélioration ou une aggravation de leur symptomatologie à 6 mois (6).

### 3. Que faire si l'exploration coelioscopique est normale

Une coelioscopie blanche ne signifie pas définitivement l'absence de toute pathologie organique. Tout au plus peut-on éliminer l'endométriose et les adhérences (19).

Cette éventualité doit être évoquée avant l'opération avec la patiente puisqu'elle survient dans 30 % des cas environ.

Howard a insisté sur ce qu'il ne faut pas dire ou proposer systématiquement dans cette éventualité: 1) vous n'avez rien; 2) le problème est dans la tête, vous devez consulter un psychiatre; 3) une transection des nerfs utérins ou une neurectomie présacrée doivent être réalisées; 4) la seule possibilité est l'hystérectomie; 5) il n'y a rien à faire et vous devez apprendre à vivre avec vos douleurs (18).

Pour ces patientes, une approche multidisciplinaire (idéalement proposée à toute patiente prise en charge pour algies pelviennes chroniques) doit être envisagée: dans une population de 122 femmes ayant une coelioscopie normale dans l'exploration d'algies pelviennes chroniques, Reiter et al. retrouvaient, grâce à une approche multidisciplinaire, une étiologie somatique occulte dans 47 % des cas: une douleur musculo-aponévrotique était le diagnostic le plus fréquent et une étiologie non gynécologique était en cause dans 29 % des cas. Une étiologie psychologique était associée à ces anomalies somatiques dans 33 % des cas (31).

La cartographie des douleurs pelviennes sous anesthésie locale peut également être un recours.

### 4. Cartographie des douleurs pelviennes par microcoelioscopie sous anesthésie locale (*laparoscopic conscious pain mapping*)

Certaines patientes continuent de souffrir d'algies pelviennes chroniques malgré les traitements médicaux et une ou plusieurs évaluations coelioscopiques normales. Le rationnel de la cartographie des douleurs pelviennes par microcoelioscopie sous anesthésie locale est de permettre grâce à la collaboration peropératoire de la patiente un meilleur diagnostic topographique des lésions douloureuses que la coelioscopie sous anesthésie générale.

La procédure est la suivante (19): après anesthésie locale au niveau ombilical, l'aiguille d'insufflation est introduite et une expansion limitée de la cavité péritonéale réalisée. Le trocart ombilical de 2 à 5 mm est alors introduit puis un trocart sus-pubien (après une nouvelle anesthésie locale) permettant d'introduire un instrument pour

*LES BONNES EXPLORATIONS PARACLINIQUES, LA PLACE DE LA CŒLIOSCOPIE*

palper et/ou mettre en tension les différentes structures pelviennes. La patiente cote de 1 à 10 la douleur dans chaque zone explorée. Les zones douloureuses sont explorées une seconde fois pour vérification. Une instillation d'anesthésique local au niveau des zones gâchettes peut servir de test thérapeutique. La procédure est jugée complète lorsque toutes les aires pelviennes ont pu être explorées incluant le cul-de-sac de Douglas, les 2 trompes et les 2 fossettes ovariennes. Selon les séries, une exploration complète peut être obtenue chez 70 à 100 % des patientes qui acceptent la procédure (3, 19).

Cette technique pourrait être supérieure à la cœlioscopie conventionnelle sous anesthésie générale. Dans une série de 43 patientes, Iyer et al. rapportent une faisabilité chez 39 patientes (91 %) et un diagnostic topographique de la douleur chez 35 (90 %). Par ailleurs, une pathologie pelvienne a été observée chez 18 de ces femmes lors de la cœlioscopie et dans 6 cas la zone pathologique observée n'était pas responsable de la douleur (21).

Cette approche n'est cependant pas applicable à toutes les patientes, notamment en cas d'obésité morbide, de score ASA > 2, d'anxiété importante, de pathologie psychiatrique ou de suspicion d'adhérences pelviennes majeures (19). D'autre part, les données préliminaires actuellement publiées sont insuffisantes pour généraliser le recours à cette technique (3, 19).

## **5. Cas particulier des adolescentes**

Les adolescentes sont souvent exclues du diagnostic cœlioscopique en raison de leur âge. Le résultat de la cœlioscopie dans une population de 98 adolescentes opérées pour algie pelvienne chronique était: l'absence d'anomalie chez 60 %, une endométriose chez 25 %, un kyste de l'ovaire chez 7 %, un kyste parovarien chez 3 %, une pathologie inflammatoire pelvienne chez 3 % et des adhérences chez 2 % (23). Ainsi la probabilité d'une endométriose chez l'adolescente n'est pas négligeable, ce qui a été confirmé dans d'autres séries où la prévalence de l'endométriose était de 69 % parmi 46 adolescentes et femmes âgées de moins de 22 ans (25).



## V. CONCLUSION

Les algies pelviennes chroniques sont un motif fréquent de consultation. L'échographie est le seul examen complémentaire demandé systématiquement. L'hystérosalpingographie n'a plus d'indication dans cette pathologie. La cœlioscopie a un intérêt diagnostique et thérapeutique. Lorsque les explorations préopératoires sont normales, la cœlioscopie aura pour intérêt essentiel la recherche d'une endométriose ou d'adhérences pelviennes.

### *Résumé*

*L'interrogatoire et l'examen clinique sont fondamentaux pour guider si nécessaire le choix des examens complémentaires, en se rappelant que les causes psychologiques ou extra-gynécologiques sont fréquentes, que plusieurs pathologies peuvent être associées et que des pathologies réputées algogènes sont également diagnostiquées chez des femmes consultant pour d'autres motifs que la douleur.*

*L'échographie est systématiquement prescrite en raison de son caractère non invasif et parce qu'elle permet le diagnostic d'un grand nombre de pathologies impliquées dans les douleurs pelviennes chroniques. Ses limites principales sont l'évaluation de l'endométriose superficielle et des adhérences pelviennes.*

*L'IRM est particulièrement intéressante en préopératoire dans la prise en charge de l'endométriose profonde car elle permet une évaluation globale du pelvis et de disposer d'une imagerie de référence. Sa supériorité diagnostique par rapport à l'échographie est cependant discutée.*

*La cœlioscopie est indiquée lorsqu'une pathologie est suspectée au terme de l'examen clinique et des examens complémentaires afin de confirmer le diagnostic et d'en assurer le traitement. La cœlioscopie peut également apporter un diagnostic lorsqu'aucune pathologie n'est suspectée au terme de l'évaluation préopératoire; son intérêt doit cependant être mis en balance avec les risques anesthésiques et opératoires. Une évaluation psychologique préopératoire systématique pourrait diminuer les interventions inutiles. La cartographie pelvienne sous anesthésie locale est une méthode sensible pour le diagnostic topographique et étiologique des algies pelviennes qui pourrait, si les résultats préliminaires sont confirmés, être utile dans des indications sélectionnées.*

## Bibliographie

1. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003; 18: 1922-7.
2. ACOG practice bulletin. Chronic pelvic pain. Clinical management guideline for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 589-605.
3. Almeida OD, Val-Gallas JM. Conscious pain mapping. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4: 587-590.
4. Al-Suleiman SA. Laparoscopy in the management of women with chronic pelvic pain. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 63-5.
5. Arnold LL, Ascher SM, Schrufer JJ, Simon JA. The non surgical diagnosis of adenomyosis. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 461-5.
6. Baker PN, Symonds EM. The resolution of chronic pelvic pain after normal laparoscopy findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 835-6.
7. Balleyguier C, Roupret M, Nguyen T, Chaveau D, Hélenon O, Chapron C. Ureteral endometriosis: The role of magnetic resonance imaging. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11 (4): 530-536.
8. Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Darai E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod* 2003; 18: 1686-1692.
9. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, Buy JN. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004; 232: 379-89.
10. Carter JE. Laparoscopic treatment of chronic pelvic pain in 100 adult women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1995; 2: 255-62.
11. Chapron C, Fauconnier A, Fritel X, Dubuisson JB. Algies pelviennes chroniques de la femme. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 162-A-10. Paris, 2000.
12. Chapron C, Vieira M, Chopin N, Balleyguier C, Barakat H, Dumontier I, Roseau G, Fauconnier A, Foulot H, Dousset B. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 175-9.
13. Cody RF. Diagnostic value of radiological tests in chronic pelvic pain. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 433-66.
14. Cunanan RG, Courey NG, Lippes J. Laparoscopic findings in patients with pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 589-591.
15. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, Lepinard V, Malone-Lee, Messelink EJ, Oberpenning F, Osborne JL, Schumacher S. European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *European Urology* 2004; 46: 681-689.
16. Guerriero S, Ajossa S, Lai MP, Mais V, Paoletti AM, Melis GB. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of pelvic adhesions. *Hum Reprod* 1997; 12: 2649-53.
17. Howard FM. The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 357-387.
18. Howard FM. The role of laparoscopy in the evaluation of chronic pelvic pain: pitfalls with a negative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 4: 85-94.
19. Howard FM, El-Minawi AM, Sanchez RA. Conscious pain mapping by laparoscopy in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 934-9.
20. Howard FM. The role of laparoscopy in the chronic pelvic pain patient. *Clin Obstet Gyn* 2003; 46: 749-66.
21. Iyer L, Reginald PW. Management of chronic pelvic pain. *Curr Obstet Gynaecol* 2000; 10: 208-13.
22. Kontorvadis A, Chryssikopoulos A, Hassiakos D, Liapis A, Zourlas PA. The diagnostic value of laparoscopy in 2365 patients with acute and chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52: 243-8.
23. Kontoravdis A, Hassan E, Hassiakos D, Botsis D, Kontorvadis N, Creatsas G. Laparoscopic evaluation and management of chronic pelvic pain during adolescence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26: 76-7.
24. Kresch AJ, Seifer D, Sachs LB, Barrese I. Laparoscopic findings in patients with pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 589-91.

## ANSQUER &amp; COLL.

25. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997; 10: 199-202.
26. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economics correlates. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 321-7.
27. Nezhat C, Santolaya J, Nezhat FR. Comparison of transvaginal sonography and bimanual pelvic examination in patients with laparoscopically confirmed endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1: 127-30.
28. Okaro E, Valentin L. The role of ultrasound in the management of women with acute and chronic pelvic pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 105-23.
29. Peters AA, van Dorst E, Jellis B, van Zuuren E, Hermans J, Trimbos JB. A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 740-4.
30. Rapkin AJ. Adhesions and pelvic pain: a retrospective study. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 13-5.
31. Reiter RC, Gambone JC. Nongynecologic somatic pathology in women with chronic pelvic pain and negative laparoscopy. *J Reprod Med* 1991; 36: 253-9.
32. Ripps BA, Martin DC. Focal pelvic tenderness, pelvic pain, and dysmenorrhea in endometriosis. *J Reprod Med* 1991; 36: 470-2.
33. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1407-11; discussion 1411-3.
34. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Dawes MG, Barlow DH, Kennedy SH. Patterns of diagnosis and referral in women consulting for chronic pelvic pain in UK primary care. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1156-61.
35. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Jenkinson CP, Dawes MG, Barlow DH et al. Chronic pelvic pain in the community-symptoms, investigations, and diagnoses. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1149-55.