

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**TOME XXIV  
publié le 30.11.2000**



*VINGT-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2000*

# Les dispositifs intra-utérins

D. SERFATY\*  
(Paris)

Avec environ 108 millions d'utilisatrices dans le monde, les dispositifs intra-utérins (DIU) sont la première méthode de contraception réversible, suivis par la pilule, puis par le préservatif masculin (5) (tableau I).

En France, les dispositifs intra-utérins viennent en seconde position (16,1 % des femmes âgées de 20 à 49 ans) après la pilule (36,8 %). Le taux d'utilisation est maximal à 35-39 ans (27,6 %) (20) (tableau II). Depuis 1988, l'utilisation des dispositifs intra-utérins est en baisse sensible en France, probablement du fait de l'élévation rapide de l'âge de la première maternité (les médecins français répugnent à placer des DIU chez les nullipares), de la possibilité de prescrire la pilule chez les femmes de plus de 35 ans et peut-être d'un désintérêt de l'industrie pharmaceutique pour cette méthode.

\* Centre de régulation des naissances et de gynécologie  
Hôpital Saint-Louis – 75475 PARIS CEDEX 10

Tableau I

*Estimation de la fréquence d'utilisation des diverses méthodes de contraception dans le monde en 1990 et prévisions pour l'an 2000  
(en millions d'utilisateurs)*

Méthodes	1990	2000
DIU	108	144
Pilule	72	108
Condom	45	56
Injectables	18	16
Stérilisation tubaire	153	213
Vasectomie	45	54
Autres	72	98
Total	513	689

D'après les Nations-Unies, 1994, citées par G. Benagiano et I Shah  
15th World Congress on Fertility and Sterility, Montpellier, 1995

## RAPPEL HISTORIQUE

C'est Richard Richter qui décrit pour la première fois en 1909, à Waldeburg en Pologne, un dispositif intra-utérin à usage contraceptif (anneau en crin de Florence).

Deux dates sont à retenir dans l'histoire moderne des DIU :

- 1960 : découverte du polyéthylène, plastique biologiquement inerte et temporairement déformable ;
- 1962 : DIU au fil de cuivre. L'adjonction du cuivre a permis d'augmenter l'efficacité des dispositifs intra-utérins tout en diminuant leur taille, d'où une pose plus facile et une tolérance améliorée. De très nombreux modèles de DIU inertes ou bioactifs au cuivre, à la progestérone ou au lévonorgestrel, firent ensuite leur apparition.

Les dispositifs intra-utérins inertes ne sont plus que très exceptionnellement posés, essentiellement en cas de contre-indication rarissime au cuivre.

LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

Tableau II  
Méthode contraceptive principale utilisée en France en 1994  
pour 100 femmes de chaque âge (en %)

	Âge au 1.1.94							Ensemble 20-49
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49		
Proportion de femmes qui utilisent une méthode	69,5	68,5	68,6	71,1	65,1	44,5	65,0	
dont :								
pilule	57,7	50,6	42,7	31,9	20,9	14,3	36,8	
stérilet	3,1	7,7	14,9	27,6	26,0	17,6	16,1	
abstinence	2,7	2,5	3,6	3,2	7,5	5,2	4,1	
préservatifs	5,0	5,1	4,5	5,8	3,5	3,8	4,6	
méthodes féminines locales	0,3	0,2	0,7	0,2	1,6	1,0	0,6	
retrait	0,8	2,5	2,1	2,0	4,7	2,1	2,4	
méthode non précisée	0,0	0,0	0,1	0,4	1,0	0,6	0,3	
N'utilisent pas de méthode*	30,5	31,5	31,4	29,0	34,9	55,5	35,0	
Population (milliers)	2 088	2 125	2 170	2 137	2 140	1 874	12 534	

\* Moins de 3 % des femmes d'âge reproductif exposées au risque de grossesse non désirée sont sans contraception.

Source : INED, enquête sur les situations familiales et l'emploi, mars 1994

D'après L. Toulemon et H. Léridon. La Revue du Praticien 1995; 45 : 2395-2400

## I. DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS AU CUIVRE

Les dispositifs intra-utérins au cuivre sont classés en trois catégories :

– dispositifs intra-utérins de première génération : fil de cuivre de 200 mm<sup>2</sup>, en forme de « 7 » (Gravigarde® qui n'est plus commercialisé en France) ou de « T » (Tcu 200®, Gyné T 200®).

– dispositifs intra-utérins de deuxième génération avec plusieurs innovations augmentant leur efficacité et leur durée : surface de cuivre plus grande (Multiload® CU-250), noyau d'argent dans le fil de cuivre (Nova T®).

– dispositifs intra-utérins de troisième génération : surface de cuivre encore plus grande (Multiload Cu-375®), manchons de cuivre (Gyne T 380®), suppression de l'armature en plastique (Gynefix®).

Les DIU au cuivre actuellement disponibles en France sont : Gynelle® 375, Gynéfix®, Gyne T 380®, Multiload® Cu-250 et Cu-375, Nova T®, Sertalia®, UT 380® Standard et Short. Ces DIU sont décrits en détail en (16).

### Mécanisme d'action

*Hypothèses classiques* : le dispositif intra-utérin, grâce aux modifications morphologiques et biochimiques qu'il entraîne, en particulier au niveau de l'endomètre, empêche l'implantation de l'œuf fécondé et, accessoirement, a un effet nocif direct sur le blastocyste. Cette perte de viabilité de l'œuf dans la cavité utérine ferait du dispositif intra-utérin une méthode abortive.

*Hypothèses récentes* : le dispositif intra-utérin aurait une action plus précoce dans le processus de la reproduction en altérant les spermatozoïdes et peut-être l'ovule, et en empêchant la fécondation (effet toxique des modifications cytologiques et biochimiques des fluides utérins et tubaires). Les implications, en particulier éthiques, de cette conception qui ferait du dispositif intra-utérin une méthode contraceptive et non plus abortive, sont évidentes.

## Contre-indications

La tendance générale de l'Organisation Mondiale de la Santé est de libéraliser de plus en plus les indications des dispositifs intra-utérins.

Seules les contre-indications figurant dans les monographies du Dictionnaire *Vidal* ont une valeur médico-légale :

- contre-indications absolues : anomalies de la cavité utérine, malformations utérines, utérus cicatriciel, infections utérines et salpingiennes, endométrite, suspicion de néoplasie, tumeurs, fibromes, polypes, antécédents d'infection pelvienne récente, hémorragies génitales d'origine indéterminée, maladie de Wilson, hypersensibilité au cuivre, grossesse et allaitement, radiothérapie ou électrothérapie de haute fréquence sur le petit bassin ;

- contre-indications relatives : nulliparité, dysménorrhée, ménorragies ;

- précautions : coagulopathie, traitement anti-coagulant ;

- interactions médicamenteuses : anti-inflammatoires.

Passer outre les contre-indications figurant dans le *Vidal* engage la responsabilité du médecin. Certaines, toutefois, semblent fausses : les antécédents de césarienne, les fibromes sous-séreux, l'allaitement. Les effets de l'électrothérapie sur le petit bassin en cas de dispositif intra-utérin n'ont jamais été démontrés et ne concernent pas, dans tous les cas, les DIU non en cuivre. Les contre-indications retenues par les firmes pharmaceutiques et figurant dans les notices d'information du conditionnement des DIU ne sont pas rigoureusement les mêmes que celles du *Vidal*. Par exemple, les partenaires sexuels multiples figurent parmi les contre-indications relatives des dispositifs intra-utérins pour certaines firmes.

Les contre-indications retenues par l'auteur figurent au tableau III.

## Critères de choix

Schématiquement, il faut considérer deux situations :

- il s'agit d'un cas particulier, le tableau IV peut aider à choisir le DIU le plus approprié ;

*Tableau III*  
*Contre-indications des DIU (d'après D. Serfaty)*

**Contre-indications absolues**

- Grossesse
- Infection pelvienne aiguë, récente ou récidivante
- Antécédent de grossesse extra-utérine (pas de consensus)
- Malformations utérines importantes
- Fibromes sous-muqueux
- Polypes endo-utérins
- Hémorragies génitales non diagnostiquées
- Cancer génital (ou suspicion)
- Valvulopathies à risque d'endocardite
- Traitements immunosuppresseurs
- Maladie de Wilson (si DIU au cuivre) (pas de consensus)
- Hypersensibilité au cuivre (si DIU au cuivre) (pas de consensus)

**Contre-indications relatives**

- Nulliparité (pas de consensus)
- Haut risque de salpingite (pas de consensus)
- Antécédent de salpingite (pas de consensus)
- Sténose cervicale
- Post-partum
- Dysménorrhée, ménorragies, anémie si DIU au cuivre
- Traitements anti-inflammatoires au long cours (pas de consensus)
- Coagulopathies, traitements anticoagulants

**Contre-indications transitoires (jusqu'à guérison)**

- Vaginites
- Cervicites
- Dysplasies cervicales
- Diabète non équilibré

– il ne s'agit pas d'un cas particulier : il vaut mieux choisir le DIU que l'on connaît bien et qu'on a l'habitude de poser. C'est avec ce DIU que les meilleurs résultats seront obtenus.

**Pose**

Elle peut se faire à n'importe quel moment du cycle, mais il est préférable de procéder à cette pose juste après la fin des règles.

## LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

*Tableau IV*  
*Choix du DIU dans les cas particuliers*

Contre-indications au cuivre .....	Progestasert® 38 ou Mirena®
Ménorragies, dysménorrhée, anémie .....	Progestasert® 38 ou Mirena®
Expulsion (a fortiori itérative) des DIU classiques .....	Gynefix®
Intolérance, (douleurs, métrorragies) des DIU classiques .....	Gynefix®
Béances de l'isthme .....	Multiload® Cu-250 ou Multiload® Cu-375 ou Gynelle® 375 ou Gynefix®
Isthmes utérins étroits .....	Nova T®, Sertalia®
Hauteurs utérines courtes (< 7 cm) .....	Multiload® Cu-250 short, UT380® short
Utérus bicornes .....	Nograavid® (disponible en Italie) ou Y300® (disponible en Espagne) ou un Gynefix® dans chaque corne
Désir de longue durée d'efficacité .....	Gyne-T® 380 ou Multiload® Cu-375 standard (hauteurs utérines > 8 cm) ou Multiload® Cu-375 short (SL) (hauteurs utérines de 7 à 8 cm) ou Mirena® ou Gynefix® ou UT380® standard
Expositions au diéthylstilbœstrol in utero (femme à haut risque de grossesse extra-utérine et de malformations utérines et tubaires) .....	Indication de DIU exceptionnelle; DIU à choisir selon la morphologie de la cavité utérine (hystérogaphie préalable obligatoire)
Dyspareunie masculine .....	Butterfly® (sans fil, non encore disponible en France)
Après cure de synéchie .....	Butterfly® (?)
Nullipares* .....	Sertalia®*, Gynefix® (?)
* <i>Se reporter cependant au tableau III</i>	

On peut être amené à poser un DIU en urgence, comme contraceptif post-coïtal, dans les six jours suivant le rapport sexuel non protégé. L'efficacité du DIU post-coïtal est excellente et supérieure à toutes les autres méthodes post-coïtales.

Aucune médication n'est obligatoire en vue de la pose d'un DIU. Une bonne relation de confiance vaut mieux que toutes les prémédications. Mais il n'est pas interdit de prescrire un analgésique antispasmodique, voire un anxiolytique ou de l'atropine, chez les patientes particulièrement sensibles, nerveuses, anxieuses ou vagotoniques.

L'insertion des DIU est précédée d'une désinfection soignée du col utérin et du vagin, puis d'une hystérométrie qui est le temps essentiel de la pose des DIU. Elle permet de vérifier la perméabilité du canal cervical, d'apprécier la hauteur ou profondeur utérine et de vérifier la direction de l'utérus. La technique de pose elle-même est variable selon les modèles (16). Elle doit être parfaitement maîtrisée. Dans tous les cas le stérilet doit être placé au fond de la cavité utérine pour être efficace. En aucun cas la tige verticale du DIU ne doit descendre dans le canal cervical au-dessous de l'isthme.

## **Efficacité et acceptabilité**

L'efficacité (taux de grossesses accidentelles de 0,1 à 3,1 pour cent femmes à un an), les incidents (douleurs pelviennes, saignements utérins irréguliers, expulsions) et le taux de continuation (70,8 à 95,2 % à un an) des DIU au cuivre sont précisés au tableau V.

## **Complications**

### ***Grossesse intra-utérine***

Son incidence est inférieure à un pour cent femmes par an avec les DIU au cuivre de troisième génération. Elle impose le retrait du DIU tant que le(s) fil(s) du dispositif intra-utérin est (sont) encore facilement accessible(s), étant donné le risque infectieux pelvien parfois gravissime des DIU laissés en place en cas de grossesse maintenue.

### ***Grossesse extra-utérine***

Elle est rare chez les utilisatrices de DIU (inférieure à 1,5 pour 1000 années/femme). Elle semble plus fréquente avec le DIU à la progestérone (Progestasert 38®) : 4 à 5 pour 1000 années/femme. La grossesse extra-utérine chez les femmes porteuses des DIU est dominée par trois notions essentielles :

– ne pas poser de DIU en cas de haut risque de grossesse extra-utérine (grossesse ectopique antérieure — cependant pour la FDA, citée par l'IPPF en 1994, cet antécédent n'est plus une contre-indication —, antécédent de plastie tubaire ou de salpingite, endométriose, exposition au diéthylstilbestrol in utero);

LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

Tableau V

Performances des DIU (en partie d'après Populations Reports in (16))

Auteurs	DIU	Nombre de femmes	Taux de retraits pour 100 femmes après 12 mois* d'utilisation, pour :					Autre raison médicale	Taux de continuation
			Grossesses accidentelles	Expulsion	Douleurs/ saignements	Infection			
Cole et al. 1985	MLCu-375®	740	0,8	4,1	3,6	1,1		88,7	
Kozuh et al. 1986	Nova T®	410	1,0	2,0	6,0	0,2	0,2	89,4	
Luukkainen et al. 1983	Nova T®	918	0,8	5,8	11,9	2,5	0,9	76,1	
Sivin et Stern 1979	TCu 200®	1014	2,1	7,1	10,3	3,6		77,5	
"	TCu 200®	1851	3,1	7,1	11,5	2,8		70,8	
"	TCu 380 A® **	1679	1,0	7,1	14,2	3,0		69,7	
Sivin et al. 1987	DIU-LING®	1124	0,2	6,0	10,9	1,0	3,4	73,5	
Thiery et al. 1980	T Cu 200®	730	1,0	2,7	1,4	0,2	?	93,1	
"	MLCu-375®	664	0,5	1,2	2,3	0,1	?	94,4	
Wilson 1986	Nova T®	509	1,7	3,6	9,8	2,1	2,2	77,2	
"	MLCu-375®	475	1,5	2,2	6,2	1,2	0,7	80,4	
Van Kets et al. 1996	Gynefix®	1039	0,1	0,4	1,5	-	0,1	95,2	

\* Taux cumulés selon la méthode de la *life-table*.

\*\* TCU 380 A® : DIU de référence aux États-Unis (il n'existe pas en France). Ce DIU est très voisin du Gyne T®380 disponible en France. La seule différence est l'emplacement des manchons de cuivre sur les bras horizontaux. Ils sont distaux dans Gyne T®380 et au milieu des bras dans TCU 380 A®.

- informer systématiquement toutes les utilisatrices du risque de grossesse extra-utérine ;
- penser constamment au risque de grossesse extra-utérine chez les utilisatrices de DIU en cas de grossesse, de métrorragies ou de douleurs pelviennes (intérêt du dosage de l'hCG plasmatique et de l'échographie pelvienne).

### ***Perforation utérine***

C'est un accident redouté, mais très rare, de cette contraception (0,62 à 3,37 pour 1000 poses pour les DIU au cuivre).

Survenant pendant l'insertion ou immédiatement après, ou encore secondairement à distance de la pose, par migration trans pariétale utérine du DIU, la perforation a des facteurs favorisants : inexpérience ou maladresse du médecin, sténoses cervicales, déviations utérines accentuées, utérus fragiles (hypoplasie, césarienne ou myomectomie antérieure, post-partum). La prophylaxie de ces perforations utérines est possible : il faut choisir le DIU en fonction de chaque cas particulier, respecter la technique de pose et pratiquer cette pose avec douceur, sans jamais forcer, ni au moment de l'hystérométrie, ni à celui de l'insertion du DIU.

### ***Complications infectieuses***

Les infections (endométrites, salpingites, pelvipéritonites, voire, très exceptionnellement, endocardites) représentent la complication la plus grave de la contraception intra-utérine. De toutes les méthodes de contraception, c'est le DIU qui s'accompagne du risque infectieux pelvien le plus élevé : il serait multiplié par trois par rapport à celui des non-utilisatrices d'une contraception. Le taux de retraits des DIU pour infection pelvienne après douze mois d'utilisation varie de 0,1 à 2,5 pour cent femmes (tableau V). Ce risque serait moindre avec le stérilet à la progestérone (Progestasert®) et surtout le DIU au lévonorgestrel (Mirena®).

Ce risque est davantage lié au mode de vie sexuelle de l'utilisatrice qu'au DIU lui-même. Il est probablement plus élevé chez les nullipares, surtout jeunes, et certainement plus lourd de conséquences sur la fertilité chez ces dernières. C'est la raison pour laquelle le DIU devrait être évité chez les nullipares. Les femmes à partenaires multiples, celles sous traitement immunosuppresseur ou atteintes d'affections les prédisposant aux infections (lupus, etc.) sont également à haut risque infectieux pelvien.

## LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

En revanche, le DIU est une méthode contraceptive de choix pour les couples mutuellement monogames.

On peut limiter ce risque infectieux et ses conséquences (stérilité tubaire, grossesse extra-utérine) en évitant le DIU en cas de haut risque infectieux pelvien, en respectant scrupuleusement les contre-indications à cette méthode, en s'assurant d'une asepsie rigoureuse des voies génitales au moment de la pose et en surveillant correctement les femmes porteuses de DIU. Il faut également les informer de la nécessité de consulter rapidement

*Tableau VI*  
*Durée des DIU au cuivre (Dictionnaire Vidal 2000)*

DIU à laisser en place pendant au moins trois ans *
– Multiload® Cu 250, Sertalia®
DIU à laisser en place pendant au moins quatre ans *
– Gynelle® 375
DIU à laisser en place pendant au moins cinq ans *
– Gynefix®
– Multiload® Cu 375
– Nova T®
– UT 380®?
DIU à laisser en place pendant au moins dix ans *
– Gyne T® 380
* Sauf si troubles fonctionnels gynécologiques : ménorragies, douleurs, leucorrhée.
« Ne plus changer les dispositifs intra-utérins au cuivre après 45 ans » (D. Serfaty)

en cas de leucorrhée purulente et/ou malodorante, de métrorragies ou de douleurs pelviennes. Enfin, il faut éviter de changer les DIU trop fréquemment (les DIU au cuivre de première et deuxième génération devraient être laissés en place pendant au moins trois ans, ceux de troisième génération pendant au moins cinq ans pour la majorité d'entre eux) (tableau VI) car la période la plus dangereuse en matière de risque infectieux est le premier mois suivant la pose.

## Retrait des DIU

Il est préférable de retirer les DIU pendant les règles ou juste après. Ce retrait est généralement indolore, sauf avec Multiload® ou Gynelle®. Il est simple si les fils sont visibles. Il suffit de les saisir avec une pince porte-coton et de les tirer vers soi avec douceur. En cas d'absence de fils témoins, il faut s'assurer de la présence du DIU à l'aide d'une échographie pelvienne. Il faut ensuite se servir d'instruments appropriés (sonde de Novak, pince de Terrhun, extracteur de Rozenbaum, Retrievette) ou retirer ces DIU sans fil sous hystérocopie.

## Conclusion sur les DIU au cuivre

Les DIU modernes représentent une méthode de contraception peu coûteuse, non astreignante, très efficace, ne posant pas de problèmes d'observance, généralement bien tolérée et rapidement réversible (le pourcentage de femmes enceintes après retrait du DIU est d'environ 90 % à douze mois). Il est nécessaire de respecter rigoureusement les contre-indications, de choisir pour chaque femme le DIU le plus approprié, de le poser correctement et de bien le surveiller. Au cours de cette surveillance, deux notions doivent rester présentes à l'esprit :

- le risque de grossesse, surtout extra-utérine;
- le risque d'infection utéro-annexielle, parfois totalement silencieuse, qui impose de prendre en charge systématiquement la prévention individuelle des maladies sexuellement transmissibles chez toutes les utilisatrices de cette contraception.

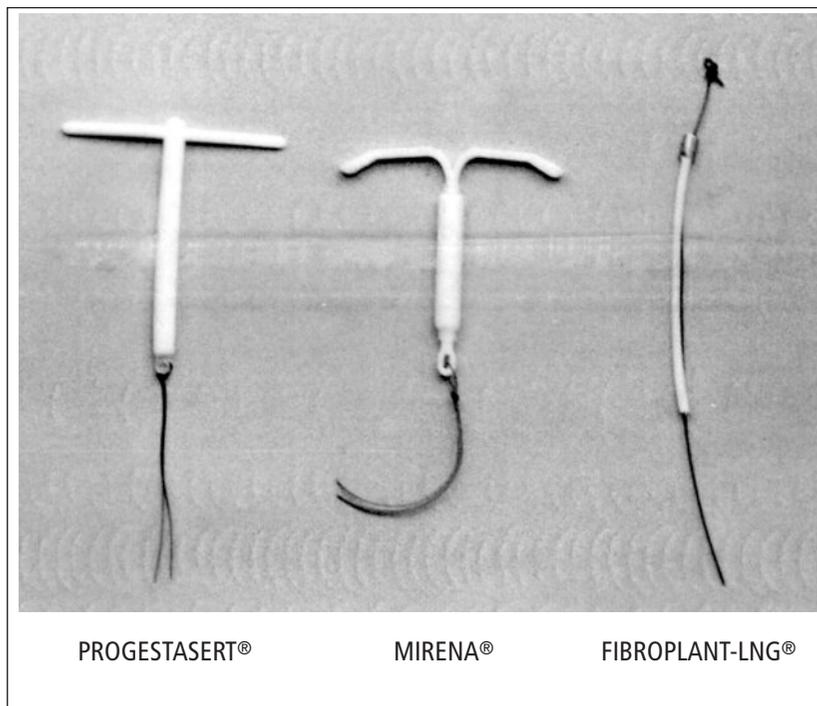
## II. DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS DIFFUSANT DES HORMONES

Parmi les 9 dispositifs intra-utérins (DIU) actuellement disponibles en France, 2 DIU diffusent des hormones : le Progestasert® diffusant de la progestérone et le Mirena® diffusant du lévonorgestrel. Un autre DIU diffusant du lévonorgestrel, le Fibroplant-LNG® est en cours d'étude (figure 1).

## LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

Figure 1

Dispositifs intra-utérins diffusant des hormones



L'utilisation de ces 3 DIU hormonaux en contraception ou, comme agents thérapeutiques, en dehors de toute contraception, en particulier dans certains cas de ménorrhagies, a fait l'objet de nombreuses publications qui vont être rappelées et discutées. Cette utilisation thérapeutique ne peut évidemment s'envisager qu'après un bilan étiologique approprié en tenant compte des autres modalités thérapeutiques possibles.

### 1. Dispositif intra-utérin à la progestérone

#### **Description**

Le dispositif intra-utérin à la progestérone (DIU/P) est constitué (fig.1) d'un corps flexible de copolymère d'éthylène et

d'acétate de vinyle. Il a la forme d'un T (32 mm horizontalement, 36 mm verticalement). Il contient dans sa partie verticale un réservoir de 38 mg de progestérone naturelle dispersée dans une huile de silicone additionnée de sulfate de baryum. Ce réservoir

*Tableau VII*  
*Caractéristiques des DIU diffusant des hormones*

	DIU à la progestérone (Progestasert®)	DIU au levonorgestrel (Mirena®)
<p><b>Durée d'efficacité</b> <b>Mécanismes d'action</b></p>	<p>18 mois Principalement action endométriale</p>	<p>≥ 5 ans Atrophie endométriale, mucus cervical, effets systémiques</p>
<p><b>Résultats à 1 an pour 100 femmes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grossesse</li> <li>- Expulsion</li> <li>- Saignements et douleurs</li> <li>- Aménorrhée</li> <li>- Effets secondaires hormonaux</li> <li>- Infection pelvienne</li> <li>- Taux de continuation</li> </ul>	<p>1,8 2,7 6,7 - - ? 81,2</p>	<p>0,1 3,4 7,4 1,5 2,3 0,3 86</p>
<p><b>Inconvénients</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Courte durée d'efficacité</li> <li>- Risque de grossesse extra-utérine probablement plus élevé qu'avec les autres DIU</li> <li>- Spotting pendant les premiers mois</li> <li>- Non remboursé par la Sécurité sociale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets systémiques hormonaux possibles</li> <li>- Taux d'aménorrhée normo-hormonale non négligeable</li> <li>- Spotting pendant les premiers mois</li> <li>- Irrégularités menstruelles</li> </ul>
<p><b>Indications préférentielles</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Hypersensibilité au cuivre</li> <li>- Dysménorrhée</li> <li>- Ménorragies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de Wilson</li> <li>- Hypersensibilité au cuivre</li> <li>- Anémie</li> <li>- Ménorragies</li> <li>- Dysménorrhée</li> </ul>
<p><b>Indications thérapeutiques potentielles</b></p>	<p><b>Ménométrorragies fonctionnelles,</b> hyperplasies de l'endomètre, adénomyose (?), traitement hormonal substitutif de la ménopause...</p>	

## LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

est limité par une membrane (elle aussi de copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle) qui contrôle la diffusion d'hormones à partir du DIU jusqu'à la cavité utérine.

L'utilisation comme contraceptif de la progestérone naturelle, du fait de sa demi-vie biologique très brève (environ 30 minutes) n'a été possible que grâce à la mise au point d'un procédé de diffusion qui assure sa libération de façon programmée et constante. Le DIU/P délivre en permanence de la progestérone à un taux faible de 65 µg par jour pendant 18 mois. À titre indicatif, le DIU/P ne libère pas plus de progestérone en 18 mois que le corps jaune mature en un jour.

### **Aspect contraceptif**

Les performances du DIU/P en contraception, ses inconvénients, ses complications propres et ses indications sont rappelés au tableau VII (16).

### **Utilisation du DIU à la progestérone chez les femmes ménorragiques**

Il est établi (7) que chez les femmes utilisatrices des DIU inertes ou au cuivre, on observe une augmentation du volume des règles de 50 à 100 % par rapport au niveau de pré-insertion. Ce phénomène a été expliqué par une augmentation de l'activité fibrinolytique de l'endomètre chez les porteuses de ces DIU. Le DIU/P, lui, ne modifie pas l'activité fibrinolytique. Ce fait a été démontré expérimentalement (étude de l'endomètre de l'utérus bicorne de la lapine) par Liedhom et Sjöberg (12).

### *Tableau VIII*

*Réduction du volume des règles après insertion de DIU à la progestérone chez des femmes ménorragiques à l'admission (Étude internationale : 19 pays, 5 658 insertions) (17)*

Nbre de femmes ménorragiques à l'admission	Amélioration ≥ 60 jours	Pas de changement ≥ 60 jours	Aggravation ≥ 60 jours
4382	1 848 soit 42 %	2 407 soit 55 %	127 soit 3 %

Tableau IX

*Réduction du flux menstruel sous DIU à la progestérone dans les ménorragies : étude française (41 patientes) (17)*

Volume des règles	Avant insertion	6 mois après insertion du Progestasert®				
		nul	faible	normal	important	très important
Important	17	1	10	6	–	–
Très important	18	1	7	9	1	–
Total	35	2	17	15	1	–

En outre, on observe chez les utilisatrices du DIU à la progestérone une diminution significative du volume des règles de 40 %. Cette action serait due à l'inhibition de l'endomètre et du développement vasculaire local (7, 23).

Cliniquement, l'action du DIU/P sur le volume des règles a été mise en évidence par de nombreuses études comparatives.

Le tableau VIII résume les résultats d'une étude ouverte multicentrique internationale citée en 17 et relative à 5 658 patientes. Parmi ces femmes, 4 382 avaient, à l'admission, qualifié leurs règles de très abondantes. Une amélioration des ménorragies a été constatée chez 42 % d'entre elles. Cette amélioration des ménorragies chez des patientes porteuses de DIU/P a été confirmée en France par Bruhat, Levrier et Rozenbaum dans une étude multicentrique citée en 17 (tableau IX), concernant 41 femmes ménorragiques à l'admission. Seule une femme sur les 35 revues six mois après l'insertion continuait à avoir des règles abondantes.

À ma connaissance, l'utilisation du DIU à la progestérone comme agent thérapeutique dans les ménorragies, indépendamment de toute contraception, n'a été mentionnée que dans une seule étude (6). Dans cette étude, le flux menstruel a été réduit de 65 % après 12 mois d'utilisation d'un DIU/P.

Dans ces études cliniques, le DIU/P a été utilisé dans le respect des contre-indications classiques, absolues ou relatives, des DIU. Il s'agissait donc très probablement de ménorragies fonctionnelles.

Jusqu'à l'apparition des DIU aux hormones et notamment du Progestasert®, les femmes désirant une contraception intra-

utérine et ayant des règles ménorragiques étaient exclues de cette contraception.

## 2. Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel : Mirena®

### **Description**

Mirena® est constitué d'un support en plastique en forme de T et d'un réservoir stéroïdien situé autour de la tige verticale (fig. 1). Ce réservoir a la forme d'un cylindre et il est composé d'un mélange homogène de lévonorgestrel (LNG) et de polyméthylsiloxane, contenant 52 mg de LNG au total.

Le réservoir est recouvert d'une membrane en polydiméthylsiloxane qui régule la libération intra-utérine de LNG au taux initial de 20 µg/24 heures. Mirena® mesure 32 mm en largeur et en hauteur. Le diamètre de son inserteur est de 4,8 mm. Ce DIU/LNG est efficace contraceptivement pendant 5 ans (18).

La libération intra-utérine du LNG inhibe la croissance de l'endomètre. Quelques semaines après la pose du DIU/LNG, les glandes endométriales s'atrophient, le stroma se tuméfie et se détache, la muqueuse s'affine et l'épithélium devient inactif (Luukkainen et coll. 1990). L'endomètre ne réagit plus ou quasiment plus à la stimulation estrogénique. Ce phénomène semble en rapport avec les fortes concentrations de LNG au niveau des récepteurs estrogéniques de l'endomètre (Luukkainen et coll., 1986).

Le DIU au LNG a plusieurs mécanismes d'action. À côté de l'atrophie importante de l'endomètre, il existe un épaississement du mucus cervical et des effets systémiques du LNG variables, associés à des taux plasmatiques de LNG faibles (compris entre 100 et 200 pg/ml) et une sécrétion endogène d'estradiol conservée (150 à 100 pg/ml) (Luukkainen et coll., 1990).

### **Aspects contraceptifs**

Les performances du DIU/LNG en contraception, ses inconvénients, ses complications propres et ses indications actuelles et potentielles sont rappelés au tableau VII (16).

### **Utilisation du DIU au lévonorgestrel dans les ménométrorragies**

Grâce à la diminution progressive de l'épaisseur et de la vascularisation de l'endomètre, une réduction des saignements

Tableau X

*Flux menstruel après DIU/LNG chez les femmes  
ayant des règles normales avant l'insertion de 3 DIU différents  
(D'après Nilsson cité par Andersson, 1990) (1)*

	NOVA T®	DIU/LNG 52 mg MIRENA®	DIU/LNG 30 µg/24 h
% de patientes déclarant une augmentation du flux menstruel	33,3	5,0	2,5
% de patientes déclarant une diminution du flux menstruel	17,6	90,1	89,4

menstruels survient chez la plupart des femmes porteuses de Mirena®, quelle que soit l'abondance de leurs règles avant l'insertion du DIU/LNG. Mais sa signification thérapeutique est bien sûr plus importante chez les femmes dont les saignements sont abondants. Une étude randomisée de Nilsson, 1977, citée par Andersson (1), a comparé le DIU/LNG (n = 164), le Nova T® (n = 156) et un DIU diffusant 30 µg/24 heures de LNG (n = 163), chez des femmes ayant des règles d'abondance normale avant l'insertion de ces DIU. Après un an d'utilisation, plus de 90 % de femmes sous DIU/LNG ont déclaré une diminution de leur flux menstruel (tableau X).

On estime les pertes sanguines menstruelles normales à 20-60 ml par menstruation et on parle de ménorragies lorsque le flux menstruel atteint ou dépasse 80 ml par menstruation. Une déficience en fer est constatée chez la plupart des patientes à partir de 80 ml de pertes sanguines par menstruation. Le DIU/LNG augmente la concentration de la ferritine sérique (indicateur très sensible de la balance martiale) chez les femmes à règles normales (Heikkin cité par Andersson) (10).

*Mirena® et ménorragies : publication de J. Andersson et G. Rybo (1)*

Chez 20 patientes ayant un flux menstruel dépassant 80 ml par menstruation, le DIU/LNG a entraîné une diminution de l'abondance des règles de 86 % après 3 mois d'utilisation de ce DIU/LNG et de 97 % après 12 mois.

Le DIU/LNG a également entraîné une augmentation significative de la ferritine sérique chez ces femmes ménorragiques.

## LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

Le lévonorgestrel diffusé localement par le DIU/LNG n'est pas métabolisé par l'endomètre aussi rapidement que la progestérone et a des effets locaux plus uniformes et plus prononcés que la progestérone. Ceci explique que chez les femmes ménorragiques, le DIU Mirena® soit plus efficace que le Progestasert® sur les ménorragies.

D'après Andersson, la réduction du flux menstruel en cas de ménorragies serait de 50 % après contraceptifs oraux estro-progestatifs ou après agents antifibrinolytiques. Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent également réduire le flux menstruel en cas de ménorragies. L'acide méfénamique réduirait le flux menstruel de 30 % à 47 % et le naproxène réduirait le flux menstruel de 24 % à 46 % selon les doses. Le danazol réduirait le flux menstruel de 86 % chez les femmes ménorragiques, mais ses effets secondaires androgéniques en limitent l'utilisation.

Si l'hystérectomie est quelquefois nécessaire en cas de ménorragies résistant à tous les traitements, elle est inappropriée chez les femmes jeunes et peut ne pas être nécessaire chez les femmes en pré-ménopause.

Le DIU au lévonorgestrel peut ainsi représenter une alternative intéressante aux traitements médicaux et surtout chirurgicaux (radicaux ou non) des ménorragies. Dans cette situation, les saignements intermenstruels et les » *spottings* » survenant les premiers mois suivant l'insertion de ce DIU en constituent le principal inconvénient.

*DIU/LNG et ménorragies : publication de J.W. Barrington et coll., 1997 (4)*

Le DIU/LNG a été inséré chez 50 femmes ayant des ménorragies résistant à tout traitement médical et figurant sur une liste d'attente en vue, soit d'une hystérectomie, soit d'une résection hystéroscopique de l'endomètre. 41 patientes (dont 4 devinrent aménorrhéiques) sur les 50 incluses ont annulé leur intervention du fait de la réduction significative du flux menstruel, 3 à 9 mois après la mise en place du DIU/LNG.

*DIU/LNG et ménorragies : publication de P. Lahteenmäki et coll., 1998 (11)*

56 patientes âgées de 33 à 49 ans ayant des ménorragies et programmées pour une hystérectomie ont été randomisées en 2 groupes : groupe DIU/LNG et groupe contrôle (traitement médi-

cal habituel des ménorragies). À 6 mois, 64 % des patientes du groupe DIU/LNG et 14,3 % du groupe contrôle ont annulé leur décision de subir une hystérectomie. Les auteurs recommandent qu'avant toute hystérectomie, l'utilisation d'un DIU au lévonorgestrel soit d'abord systématiquement discutée.

*DIU/LNG et ménorragies : publication de G.A. Irvine et coll., 1998 (9)*

44 femmes ayant des ménorragies ont été randomisées en 2 groupes : DIU/LNG ou noréthistérone (5 mg 3 fois par jour de J 5 à J 26). À 3 mois, le flux menstruel a été réduit de 94 % dans le groupe Mirena® et de 87 % dans le groupe noréthistérone. Mais surtout, le taux de continuation à 3 mois fut de 76 % pour le DIU/LNG et seulement de 22 % pour la noréthistérone.

Une telle étude comparative mériterait à mon sens d'être refaite avec des progestatifs prégnanes ou norprégnanes disponibles en France.

*DIU/LNG et ménorragies : publication de N. Kittelsen et coll., 1998 (10)*

Il s'agit d'une étude randomisée comparant le DIU au lévonorgestrel à la résection hystéroscopique de l'endomètre chez 60 patientes ménorragiques.

À 20 mois, les 2 méthodes ont été associées à une réduction très significative du flux menstruel. En faveur de la résection hystéroscopique, une plus importante réduction du flux menstruel. En faveur du DIU/LNG, la réversibilité et l'absence de risque opératoire. Les auteurs préconisent le DIU/LNG comme traitement des ménorragies fonctionnelles ne cédant pas aux traitements médicaux classiques préalablement à toute méthode d'ablation endométriale chez les femmes ménorragiques jeunes.

*DIU/LNG et ménométrorragies en relation avec une hyperplasie de l'endomètre, une adénomyose ou au cours d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)*

– Le traitement de l'**hyperplasie endométriale** par le DIU diffusant du lévonorgestrel a fait l'objet de 2 publications italiennes :

- l'étude de Scarselli et coll., 1998 (15) a consisté à traiter 31 patientes par le DIU/LNG et à les surveiller par des biopsies endométriales répétées sous hystérocopie. Chez toutes les

Tableau XI

Nombre de patientes porteuses de DIU/LNG suivies par biopsies d'endomètre (G. Scarselli et al. Eur J Gyn Oncol 1998; IX,4: 284-286)

Hyperplasie	Nombre de patientes	Nombre de mois après insertion du DIU/LNG							
		2	4	6	8	10	12	14	16
Glandulaire simple	11	11	9	8	7	5	4	3	2
Kystique	5	4	3	2	1	1	1	1	–
Adénomateuse									
– avec atypies	11	9	9	9	7	6	5	4	–
– sans atypies	4	3	2	2	2	2	1	–	–
Total	31	27	23	21	17	14	11	8	2

patientes, il y eut une régression de l'hyperplasie, quelle que soit sa classification histopathologique (tableau XI). Les auteurs avaient alors recommandé de limiter le traitement des hyperplasies de l'endomètre par le DIU/LNG aux patientes d'âge reproductif ayant besoin de contraception et chez toutes les femmes ayant des contre-indications aux divers traitements hormonaux de l'hyperplasie et ne relevant pas d'une hystérectomie.

- A. Perino et coll. (13) ont également rapporté un effet thérapeutique du DIU/LNG chez 14 patientes ayant une hyperplasie endométriale mais concluent prudemment en évoquant la possible récurrence de l'hyperplasie de l'endomètre après retrait du DIU/LNG, récurrence rapportée dans une étude citée par Perino (19) après retrait du DIU à la progestérone.

- Le traitement des ménométrorragies associées à une **adénomyose** par un dispositif intra-utérin diffusant du lévonorgestrel a été rapporté par L. Fedele et coll., 1997 (8) dans une étude prospective non comparative :

Mirena® a été inséré chez 25 femmes âgées de 38 à 45 ans se plaignant de ménométrorragies et ayant une adénomyose diagnostiquée par échographie endovaginale, hystérocopie et biopsie d'endomètre. Douze mois après l'insertion du DIU/LNG, chez 23 patientes (sur 25) restant dans l'étude, 2 sont devenues aménorrhéiques, 3 oligoménorrhéiques, 2 ont eu des » *spottings* » et 16 ont retrouvé des règles régulières et normales. Une augmentation significative du taux d'hémoglobine et de la ferritine

sérique a, par ailleurs, été constatée dans cette étude. Pour les auteurs, le DIU/LNG représente une méthode efficace de traitement des ménométrorragies associées à une adénomyose chez les femmes ne désirant pas d'enfant.

Cet effet thérapeutique du DIU/LNG sur l'adénomyose nécessite en tout cas d'être confirmé. Les traitements non chirurgicaux de l'adénomyose sont souvent décevants. Le DIU/LNG pourrait constituer demain un traitement intéressant de l'adénomyose et de ses symptômes : ménorragies (40 à 50 %), métrorragies (10 à 20 %), dysménorrhée (15 à 30 %).

– DIU au lévonorgestrel et **ménométrorragies associées au THS**

Les ménométrorragies sous THS continu ou discontinu imposent d'abord une enquête étiologique. En l'absence de cause organique et en cas de persistance des ménométrorragies malgré un THS bien équilibré, un DIU/LNG (associé à une estrogénothérapie) pourrait être indiqué. Le DIU/LNG peut également être indiqué chez les patientes ayant des problèmes d'observance du THS et chez lesquelles, du fait des oublis de prise de leur traitement estro-progestatif, on observe des métrorragies qui préoccupent toujours patientes et médecins.

L'utilisation du DIU au lévonorgestrel dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause fait en tout cas l'objet de nombreuses publications. Citons les associations : DIU/LNG + valérate d'estradiol (voie orale) (2, 3), DIU/LNG + Estraderm TTS® (14), DIU/LNG + Œstrogel® (19).

– DIU au lévonorgestrel et **ménométrorragies sous tamoxifène**

Une publication (22) mentionne l'utilisation du DIU/LNG comme prévention du cancer de l'endomètre chez une patiente atteinte de cancer du sein et traitée par tamoxifène (l'incidence du cancer de l'endomètre sous tamoxifène, dans ce contexte, est estimée à 2 ou 3 pour 1000 femmes par an). Les auteurs de cette publication recommandent l'insertion d'un DIU/LNG chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein et traitées par tamoxifène et ce, dès l'initiation de cet anti-estrogène (qui peut avoir un effet estrogénique sur l'endomètre et entraîner des ménométrorragies). Seule une étude prospective et comparative (en cours à la *Vrije Universiteit* de Bruxelles) pourrait valider cette utilisation du DIU au lévonorgestrel. Se poseraient ensuite 2 questions théoriques. Le Mirena® tel qu'il est conçu en contraception n'est-il pas trop volumineux pour les utérus atrophiques

des femmes ménopausées? Un taux de diffusion de 20 µg/24 heures de LNG est-il absolument indispensable dans ce contexte où il est seulement nécessaire d'induire une atrophie endométriale tout en ayant un effet minimal sur le tissu mammaire grâce à des concentrations plasmatiques de LNG faibles? La mise au point d'un « mini » Mirena® pour les femmes ménopausées me semble en tous les cas souhaitable.

### **3. Dispositif intra-utérin au levonorgestrel : Fibroplant-LNG®**

#### ***Description***

Le Fibroplant-LNG® (fig. 1) dérive du DIU au cuivre Gynefix®, DIU sans armature en plastique, constitué de 6 manchons de cuivre enfilés sur un monofilament se terminant par un nœud permettant l'ancrage permanent du Gynefix® dans le myomètre (21).

Le Fibroplant-LNG® comprend 2 parties : un réservoir vertical souple et très fin de 1,2 mm de largeur et de 4 cm de longueur, diffusant approximativement 14 µg/24 heures de lévonorgestrel pendant 5 ans et le système d'ancrage identique à celui de Gynefix®. L'extrémité supérieure du segment vertical diffusant du LNG est attachée au système d'ancrage à l'aide d'un clip métallique visible en échographie, ce qui permet de vérifier la qualité d'ancrage du système.

#### ***Résultats***

Dans une étude pilote, 50 dispositifs intra-utérins Fibroplant-LNG® ont été insérés entre avril 1997 et février 1999 chez des femmes en péri ou post-ménopause dans le but essentiel d'induire une atrophie endométriale sous THS par estrogène seul (voie transdermique en général dans cette étude). Les résultats de cette étude préliminaire actuellement en cours (durée moyenne d'observation = 8 mois) suggèrent que le Fibroplant-LNG® est efficace, entraînant une atrophie endométriale sous THS par estrogène seul, et bien toléré.

En théorie, le Fibroplant-LNG®, du fait de l'absence d'armature en plastique et de sa flexibilité, peut s'adapter à toutes les cavités utérines, même celles de dimensions réduites, des femmes en post-ménopause.

Toujours en théorie, le faible taux de diffusion du LNG sous Fibroplant-LNG (14 µg/24 heures) ne peut que s'accompagner de

*Tableau XII*

*Traitement non chirurgical des ménométrorragies  
(En partie d'après Effective Health-care, août 1995, n°9)*

<p><b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b> (inhibiteurs de la prostaglandine synthétase et de la cyclo-oxygénase)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- acide méfénamique</li><li>- naproxène</li><li>- indométhacine</li><li>- ibuprofène</li><li>- flurbiprofène</li><li>- diclofénac</li><li>- étamsylate</li></ul> <p><b>Antifibrinolytiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- acide tranexanique</li></ul> <p><b>Hormones</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- progestatifs</li><li>- estro-progestatifs :<ul style="list-style-type: none"><li>• contraceptifs oraux</li><li>• THS</li></ul></li></ul> <p><b>Autres</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- danazol</li><li>- analogues de la GnRH</li></ul> <p><b>Autres médicaments</b> : hémostatiques...</p> <p><b>Dispositifs intra-utérins</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- DIU au lévonorgestrel : MIRENA® - FIBROPLANT-LNG®</li><li>- DIU à la progestérone : PROGESTASERT®</li></ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

peu d'effets secondaires systémiques. Ce qui se vérifie dans cette étude préliminaire dont les résultats, notamment à long terme, nécessitent d'être confirmés.

## **Conclusion sur les DIU diffusant des hormones**

Indépendamment de leur utilisation en contraception, les 3 dispositifs intra-utérins diffusant des hormones (Mirena®, Progestasert®, Fibroplant-LNG®) pourraient constituer, à des

## LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

degrés différents, une alternative intéressante aux divers traitements médicaux (tableau XII) et/ou chirurgicaux des ménométrorragies dans de nombreux cas. Il faut en connaître les caractéristiques précises, les avantages et les inconvénients ainsi que les indications potentielles, lesquelles ne se limitent pas, d'ailleurs, aux seules ménométrorragies fonctionnelles.

### Résumé

*Utilisés en France par 16,1 % des femmes et 20 à 49 ans et par 140 millions d'utilisatrices dans le monde, où ils représentent la première méthode de contraception réversible, les dispositifs intra-utérins (DIU) ont un mécanisme d'action encore imparfaitement connu. Les DIU les plus utilisés actuellement sont au cuivre. Mais il existe également des DIU diffusant soit de la progestérone soit un progestatif de synthèse et qui sont préférentiellement indiqués en cas d'anémie, de ménorragies ou de dysménorrhée.*

*Indépendamment de leur utilisation en contraception, ces DIU diffusant des hormones ont des propriétés thérapeutiques précieuses. En particulier, ils pourraient constituer une alternative intéressante aux divers traitements médicaux ou chirurgicaux des ménométrorragies dans de nombreux cas.*

### Bibliographie

1. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gynecol 1990, 97, 690-694.
2. Andersson K, Mattsson LK, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel. A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. Obstet Gynecol, 1992, 79, 963-967.
3. Andersson K, Stadberg E, Mattsson LA, Rybo G. Intrauterine or oral administration of levonorgestrel in combination with estradiol to perimenopausal women. Effects on lipid metabolism during 12 months of treatment. Int J Fertil 1996, 41(5), 476-483.
4. Barrington JW, Bowens-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine device in the management of menorrhagia. Br J Obstet Gynecol, 1997, 104, 614-616.
5. Benagiano G, Shah I. The evolution of contraceptive methods and practices to the year 2000. Fertil Steril, Montpellier, 1995.
6. Bergkvist A, Rybo G. Treatment of menorrhagia with intrauterine release of progesterone. Br J Obstet Gynecol, 1983, 90, 255-258.

7. Dhew (FDA, USA). Medical device and Drug Advisory Comm on Obstet Gynecol : second report on intrauterine contraceptive devices. US Government Printing Office, Washington 1978.
8. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R et coll. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997, 68, 3, 426-429.
9. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA et coll. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1998, 105, 592-598.
10. Kittelsen N, Istre O. A randomised study comparing levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and transcervical resection of the endometrium in the treatment of menorrhagia : preliminary results. *Gynaecol Endoscopy*, 1998, 8, 61-65
11. Lähteenmäki P, Haukkarma M, Puolakka J et coll. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998, 316, 1122-1125.
12. Liedholm P, Sjöberg NO. Differences in effect of copper and Progestasert® IUDs on fibrinolytic activity of the endometrium in the rabbit. *Contraception* 1979, 5, 443-448.
13. Perino A, Quartaro P, Catinella E et coll. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Europea Fertilitatis* 1987, 18, 2, 137-140.
14. Raudaskoski TH, Lahti EI, Kauppila AJ et coll. Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climateric complaints : clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172, 114-119.
15. Scarselli G, Tartini C, Colafranceschi M et coll. Levonorgestrel-Nova-T and precancerous lesions of the endometrium. *Eur J Gynecol Oncol* 1998, IX, 4, 284-286.
16. Serfaty D. Contraception intra-utérine in «Contraception» Serfaty D. et coll., ed. Masson, Paris (série des Abrégés), 1998, 145-158.
17. Serfaty D, Levrier M. Dispositif intra-utérin à la progestérone in «La contraception» Serfaty D et coll., ed. Doin, Paris, 1986, 395-405.
18. Serfaty D, d'Arcangues C. La contraception de demain in «La contraception» Serfaty D et coll., ed. Doin, Paris, 1992, 665-686.
19. Suvanto-Luukkonen E, Sundström H, Penttinen J et coll. Percutaneous estradiol gel with an intrauterine levonorgestrel-releasing device or natural progesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1997, 26, 211-217.
20. Toulemon L, Léridon H. Les pratiques contraceptives en France. *Rev Prat* 1995, 2395-400.
21. Van Keits H, Van der Pas H, Thierry M, Wildemeersch D et coll. The Gynefix® implant systems for interval, post abortal and post partum contraception : a significant advance in long-term reversible contraception. *The Eur J of Contracep and Reprod Health Care*, 1997, 2, 1-13.
22. Van Liedekerke D, Gevers R, de Sutter Ph et coll. Use of levonorgestrel intrauterine device for prevention of endometrial changes induced by tamoxifen. *Eur J of Cancer* 1998, 34 (suppl 4), S55-S56
23. Zador G, Nilsson BA, Nilsson B et coll. Clinical experience with the uterine progesterone system (Progestasert®). *Contraception* 1997, 13, 55-56.