

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

KUNZ J

*Dispositif intra-uterin liberant du levonorgestrel -
contraception et indications therapeutiques*

Journal für Menopause 2001; 8 (4) (Ausgabe für Schweiz), 38-48

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

DISPOSITIF INTRA-UTÉRIN LIBÉRANT DU LÉVONORGESTREL – CONTRACEPTION ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Die levonorgestrelfreisetzende Intrauterinspirale – Kontrazeption und therapeutische Indikationen

Zusammenfassung

Die levonorgestrelfreisetzende Intrauterinspirale (LNG-IUS)* hat eine hohe kontrazeptive Sicherheit. Sie eignet sich zur Kontrazeption auch für stillende Wöchnerinnen und stellt bei abgeschlossener Familienplanung eine echte Alternative zur Sterilisation dar. Im Vergleich zu den kupferfreisetzenden Intrauterinspiralen sind die Raten von ektopter Schwangerschaft und von Adnexitis/Pelveoperitonitis (PID) vermindert. Bei menstruierenden Frauen ist der menstruelle

Blutverlust geringer, entsprechend seltener und schwächer treten Dysmenorrhoe und/oder Eisenmangelanämie auf. Bei Hypermenorrhoe/Menorrhagie stellt die LNG-IUS eine therapeutische Alternative zum operativen Vorgehen dar. Im Klimakterium und in der Postmenopause eignet sich die LNG-IUS zur Endometriumprotektion bei kontinuierlicher Estrogensatztherapie.

Schlüsselwörter: Kontrazeption, Intrauterinspirale, Menorrhagie, Sterilisation

était petit, ce qui fait qu'il devait être changé chaque année. Et les grossesses ectopiques étaient plus fréquentes [3, 4], ce qui a fait qu'il a été retiré du marché en Europe, sauf en France. Et ceci malgré le fait que la déperdition sanguine menstruelle a été objectivée comme étant inférieure avec ce DIU [5].

Mais cette observation a favorisé le développement d'un DIU contenant du LNG. En augmentant la quantité de lévonorgestrel (LNG) à l'intérieur du réservoir, la durée d'action a pu être prolongée à 5 ans, et l'incidence des grossesses ectopiques a diminué. Ce DIU LNG a été introduit en Finlande en 1990, en Suède en 1992, en Angleterre en 1995 et en Suisse en 1996.

RÉSUMÉ

Le dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel (DIU LNG)* offre une haute sécurité contraceptive. Il est indiqué pour la contraception des femmes qui allaitent et représente une authentique alternative à la stérilisation pour celles qui ont accompli leur planning familial. L'incidence des grossesses ectopiques et des annexites/pelvipéritonites (PID) est inférieure à celle des DIU libérant du cuivre. Chez les femmes ayant encore leurs règles, les ménorragies sont moins fortes, la dysménorrhée est moins fréquente et moins marquée, de même que l'anémie ferriprive. Le DIU LNG est une alternative thérapeutique à l'intervention chirurgicale dans l'hyperménorrhée et la ménorragie. A la ménopause et en postménopause, le DIU LNG est indiqué pour la protection de l'endomètre sous hormonothérapie de substitution continue par œstrogènes.

Mots clés: contraception, lévonorgestrel, dispositif intra-utérin, ménorragie, stérilisation

* Mirena® Schering

Dans le monde entier, il est estimé que plus de 60 millions de femmes sont porteuses d'un dispositif intra-utérin (DIU). Le DIU est donc la méthode de contraception la plus utilisée, après les pilules combinées. Et ceci malgré le fait que la dysménorrhée, les ménorragies et certaines infections pelviennes en limitent l'emploi [1, 2].

Il y a 10 ans environ qu'a été développé en Europe et mis sur le marché un DIU libérant 20 mcg de lévonorgestrel par 24 heures (DIU LNG). Le présent aperçu a pour objectif de présenter son intérêt non seulement pour la contraception, mais aussi dans d'autres indications gynécologiques.

DÉVELOPPEMENT DES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS LIBÉRANT UN GESTAGÈNE

Le premier dispositif intra-utérin libérant un gestagène commercialisé, Progestasert®, a été introduit dans les années '80. Le réservoir d'hormone (38 mg de progestérone) de ce DIU

TECHNIQUE D'INSERTION

L'insertion de ce DIU LNG n'est généralement pas difficile, même chez les nullipares. Mais le calibre de sa branche longitudinale (4.84 mm) plus grand que celui de Nova-T® (Schering) (3.7 mm) peut parfois poser des problèmes [6]. Le cas échéant, une prémédication (ibuprofène 600 mg granulé ou diclofénac 50 mg oral et lorazépam 1 mg sublingual ou midazolam 7.5 mg oral; évt avec sulfate d'atropine 0.5 mg s.c.), une anesthésie locale (prilocaine 1 % sans adrénaline 4 ml paracervical à 4 et 8 h, 2–4 mm sous la muqueuse vaginale) et la dilatation cervicale jusqu'à Hegar 5 maximum en faciliteront l'insertion.

Rien n'a été écrit sur les problèmes techniques lors de la pose de ce DIU LNG chez les femmes postménopausées. Le traitement par oestradiol pendant 1 mois au préalable [7] n'est généralement pas considéré comme indispensable [8–10].

MÉCANISMES D'ACTION BIOLOGIQUES

Le lévonorgestrel est un dérivé de la 19-nortestostérone, biologiquement nettement plus puissant que la progestérone naturelle. Les concentrations sériques des œstrogènes au cours du cycle menstruel ne sont pas influencées par le DIU LNG, même après 7 ans [11, 12]. Il n'y a eu notamment aucune différence des concentrations sériques d'œstradiol entre les femmes qui avaient régulièrement leurs menstruations sous DIU LNG et celles qui étaient oligo- ou aménorrhéiques. Les concentrations sériques d'œstrogènes normales sous DIU LNG expliquent pourquoi les examens aux ultrasons en série ont montré un développement folliculaire aussi bien normal qu'anormal [13]. Avec le LNG libéré localement, la réponse de l'endomètre à l'œstradiol diminue [14, 15]. Ce qui signifie que l'effet prolifératif des œstrogènes sur l'endomètre est inhibé, indépendamment des concentrations sériques normales d'œstradiol, et que les modifications cycliques des stéroïdes ovariens sur l'endomètre n'ont pas lieu [16]. Les modifications morphologiques de l'endomètre, l'atrophie du stroma surtout, peuvent déjà s'observer 1–3 mois après l'insertion du DIU LNG [16]. Ces modifications sont identiques de la première à la septième année d'insertion [16]. L'état normal de l'endomètre est rétabli au cours du mois suivant le retrait du DIU LNG dans la plupart des cas [17].

La libération de LNG est plus marquée pendant le premier mois suivant l'insertion du DIU LNG, après quoi la libération est constante, soit de 20 mcg/24 heures, ce qui donne une concentration plasmatique moyenne de 150 pg/ml [18, 19]. Ce qui équivaut à 4–13 % de la concentration sérique de LNG obtenue sous contraceptifs oraux contenant

150 mcg de LNG/pilule. Les concentrations plasmatiques intra-individuelles ne font preuve que d'une variabilité minimale, alors que la variabilité peut être beaucoup plus grande d'une femme à l'autre [11]. Il est prouvé que ce DIU LNG contient encore 40 % de la quantité originelle de LNG (52 mg) après 5 ans, ce qui fait que les concentrations sériques [20], les modifications histologiques de l'endomètre [16] et donc l'effet anticonceptionnel [21–23] sont maintenus pendant 2 ans encore.

Effet contraceptif

Le mécanisme d'action contraceptif de ce DIU LNG n'est pas encore totalement élucidé. Il doit y en avoir plusieurs. La viscosité et la teneur en eau du mucus cervical changent, et ce mucus est plus dense [24]. Ce qui rend plus difficile l'ascension des spermatozoïdes, mais cela n'est pas toujours prouvé [13]. Les modifications de l'endomètre sous l'effet de tous les DIU, dont surtout l'augmentation du nombre de leucocytes et de macrophages, compliquent encore, voire rendent impossible cette ascension [1]. Le LNG diminue en plus la sensibilité de l'endomètre à l'œstradiol circulant [14, 15] et provoque localement une atrophie endométriale.

Les concentrations plasmatiques moyennes de LNG, inférieures à 200 pg/ml, sont inférieures à la concentration de LNG inhibant l'ovulation en toute fiabilité [18]. C'est pour cette raison que 45–78.5 % des femmes sous DIU LNG ont encore des ovulations, dont l'incidence dépend des concentrations individuelles de LNG circulant [20, 25]. L'incidence des cycles anovulatoires sous DIU LNG est donc équivalente à celle sous DIU libérant du cuivre [12]. Ce n'est donc pas l'inhibition de l'ovulation qui assure la haute sécurité anticonceptionnelle. Ce qui est déterminant, c'est que ce DIU LNG agit avant une éventuelle fécondation, et

qu'il s'agit donc d'un authentique contraceptif, et pas d'un abortif. Ce qui est prouvé par le fait qu'il n'y a pas de bêta-HCG dans le sérum [26], et qu'aucun œuf fécondé n'a été retrouvé dans le tractus génital de femmes porteuses d'un DIU LNG [27].

Sécurité contraceptive

Les échecs des DIU modernes en cuivre sont de 0.3–1.0/100 années-femmes [28]. Le Pearl Index du DIU LNG est de 0.0–0.3/100 années-femmes [15, 21–23, 29–32]. Ce chiffre est comparable à celui de la stérilisation de la femme, et il est en dessous de celui des DIU libérant du cuivre et d'autres formes de contraception réversible (p. ex. Pearl Index de Depo-Provera: 0.0–1.0/100 années-femmes) [28]. L'effet contraceptif du DIU LNG se maintient sur 5 ans [13, 15, 21–23] et pourrait aller jusqu'à 7 ans. Mais l'admission de ce DIU LNG dans l'indication contraception n'est prévue que pour une durée d'insertion de 5 ans.

Avec une libération locale quotidienne de 20 mcg de LNG et une concentration systémique de LNG inférieure à 200 pg/ml, ce DIU LNG est la méthode de contraception hormonale libérant la dose la plus faible de toutes. Et il n'a pas les effets indésirables de l'éthinylestradiol des contraceptifs hormonaux oraux combinés.

Contraception post-partum

Dans la période qui suit l'accouchement, les méthodes anticonceptionnelles de choix sont les barrières mécaniques et les gestagènes, dépourvus de tout effet négatif sur la lactation.

Des études comparatives ont montré que dans le post-partum, les hémorragies et le spotting sont plus fréquents sous DIU LNG que sous Nova-T au début, mais que leur incidence est comparable après trois

mois [33]. Les quantités de LNG mesurables dans le lait maternel sont infimes, dans un rapport plasma/lait maternels de 100:25, ce qui fait que le nourrisson est exposé au LNG. Cette dose minime correspond à environ 0.1 % de la dose journalière que reçoit la mère, et sur une période de suivi d'un an au moins, et n'a aucune influence négative sur le développement de nouveau-nés nourris au sein [33, 34]. Après accouchement par voie basse ou césarienne, il faut attendre 6-8 semaines avant d'insérer un DIU LNG.

Contraception postcoïtale

Du fait que ce DIU LNG n'est pas un abortif, rien n'a été publié sur son emploi comme contraception d'urgence en milieu de cycle.

RÉTABLISSEMENT DE LA FERTILITÉ

L'une des conditions posées à une méthode de contraception moderne est le rétablissement de la fertilité après son interruption.

Dans une étude [35] ayant fait partie d'une étude clinique multicentrique [36] effectuée en Europe, cela a été examiné chez des femmes ayant demandé le retrait de leur DIU LNG ou de Nova-T en vue d'une grossesse. Le nombre et le déroulement de ces grossesses après retrait du DIU ont été enregistrés. 138 femmes après DIU LNG et 71 après Nova-T ont été suivies 24 mois au minimum, ou jusqu'à leur accouchement. Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative quant à l'âge, à la parité, au nombre de fausses-couches, à l'anamnèse de PID (Pelvic Inflammatory Disease) ni à la durée de pose de ces DIU. Au cours de la période de suivi, 75.4 % des femmes qui avaient un DIU LNG et 70.4 % de celles qui avaient Nova-T sont tombées enceintes, dont 92 % au cours de la première année. Les pro-

portions cumulées de conception au cours de la première et de la deuxième année ont été de 79.1 et 86.6 % dans le groupe DIU LNG et de 71.2 et 79.9 % dans le groupe Nova-T. Il n'y a donc eu aucune différence statistiquement significative entre ces deux groupes. La durée de pose du DIU LNG n'a de même eu aucune influence statistiquement significative sur la fréquence de conception. Dans le groupe DIU LNG, la proportion de grossesses sur 2 ans a été de 90 % après moins de 24 mois d'insertion, et de 81 % après plus de 24 mois contre 77 et 88 % dans le groupe Nova-T. 86 % des grossesses après DIU LNG se sont terminées par la naissance d'un enfant vivant.

Ces résultats confirment que l'endomètre et la fonction ovarienne récupèrent rapidement après le retrait du DIU LNG, à supposer qu'ils aient été inhibés. La proportion de grossesses, le meilleur test de la fonction de reproduction physiologique des femmes ayant utilisé ce DIU LNG, est comparable à celle de femmes n'ayant utilisé aucune méthode anticonceptionnelle. Et même après aménorrhée sous DIU LNG, cette proportion est également comparable à celle de femmes n'ayant utilisé aucune méthode anticonceptionnelle [17].

PROPORTION DE GROSSESSES ECTOPIQUES

Avec la proportion de grossesses ectopiques, le nombre des grossesses extra-utérines est comparé à celui des grossesses intra-utérines. Avec un même nombre de grossesses non désirées sous une méthode anticonceptionnelle, l'incidence des grossesses ectopiques d'une méthode sera d'autant plus élevée que cette méthode prévient des grossesses intra-utérines. Les DIU sont généralement

grevés d'une fréquence plus élevée de grossesses ectopiques. Mais il ne s'agit pas d'un nombre réellement plus élevé de grossesses ectopiques. L'incidence des grossesses ectopiques sous DIU n'est en effet supérieure à celle sous contraception hormonale que parce que le DIU permet de prévenir davantage de grossesses intra-utérines que d'extra-utérines. Dans une étude européenne [30], l'incidence des grossesses ectopiques chez les femmes sous DIU LNG a été de 0.2/1000 années-femmes, contre 2.5/1000 années-femmes sous Nova-T. Dans une méta-analyse ayant revu les résultats d'études randomisées sur le DIU LNG et plusieurs DIU en cuivre, l'incidence des grossesses ectopiques sous DIU LNG a été de 0.2/1000 années-femmes pour les DIU libérant du cuivre. Cette incidence très faible de grossesses ectopiques sous DIU LNG est nettement inférieure à celle de femmes sans contraception (1-2/1000 années-femmes). Elle souligne en outre la très grande sécurité contraceptive de ce DIU LNG, vu que les grossesses ectopiques totalisent 20-25 % des échecs sous DIU LNG [37]. Ce qui vient confirmer l'impression que les DIU préviennent davantage une grossesse intra-utérine qu'une extra-utérine, et que cette différence est particulièrement nette pour le DIU LNG. Ce DIU LNG protège donc d'une grossesse ectopique mieux que l'absence de toute mesure anticonceptionnelle, et au moins autant que les DIU libérant du cuivre, bien qu'un peu moins que les contraceptifs oraux combinés.

AUTRES EFFETS POSITIFS DU DIU LNG ET AUTRES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Ce DIU LNG n'est pas qu'une méthode anticonceptionnelle très efficace à long terme et rapidement

réversible, mais il fait que le LNG a un effet supprimeur local très marqué sur l'endomètre, ce qui présente des avantages en matière de santé et élargit les indications thérapeutiques. L'important est que la suppression de la prolifération endométriale est indépendante de la phase du cycle menstruel, de la durée d'insertion, de l'âge et de la parité de la femme [16].

DIU LNG au lieu de stérilisation

La haute sécurité anticonceptionnelle de ce DIU LNG et les motifs qui suivent sont en faveur de remplacer la stérilisation tubaire par voie abdominale ou vaginale, sous anesthésie générale, par la stérilisation «réversible» par insertion transcervicale d'un DIU LNG sans anesthésie.

Selon l'American Collaborative Review of Sterilisation (étude CREST), la stérilisation de la femme est moins efficace à long terme que généralement admis, avec un taux d'échecs de 1:200 (lifetime failure) [38]. Après 10 ans, les échecs sont deux fois plus nombreux que dans les 2 ans suivant l'opération, ce qui veut dire qu'après ces 2 ans, la stérilisation ne peut plus être considérée comme sûre. La raison en est la plupart du temps une réanastomose, et non une erreur du chirurgien. Les échecs chez les femmes stérilisées avant 30 ans sont particulièrement alarmants. Un tiers se termine par une grossesse extra-utérine, après électrocoagulation tubaire bipolaire pour la plus grande partie. Dans cette étude [38], la diathermie bipolaire a eu un taux d'échec de 4.6/1000 interventions après 2 ans et de 24.8 après 10 ans, le cerclage tubaire de 7.6 et 17.7, le clip de Hulka de 23.8 et 36.5, soit très nettement le moins bon résultat. Pour les DIU libérant du cuivre, dont la sécurité anticonceptionnelle est moins bonne que pour le DIU LNG, la proportion cumulée de grossesses est de 14/1000 femmes après 10 ans [39], faisant que ces DIU sont plus efficaces que toutes les méthodes de

stérilisation de l'étude CREST (18/1000) [38]. Pour la vasectomie au contraire, le taux d'échec est inférieur à 1:2000 après deux spermogrammes négatifs [40].

Parmi les facteurs les mieux documentés parlant contre une stérilisation, mentionnons un âge inférieur à 30 ans, les femmes célibataires ou mariées depuis peu, des enfants du même sexe, une décision de stérilisation prise sous pression extérieure, sans délai de réflexion suffisant, p. ex. immédiatement post-partum, post abortum, post interruptionem, et méconnaissance des autres méthodes anticonceptionnelles. Le DIU LNG peut éventuellement remplacer la stérilisation. Et ceci particulièrement chez les femmes de plus de 40 ans ne voulant pas ou plus d'enfant, auxquelles ce DIU LNG offre une haute sécurité anticonceptionnelle d'une part, mais aussi d'autres avantages, dont une diminution des pertes sanguines menstruelles, la correction des méno-métrorragies climatiques, sans oublier la protection endométriale pour celles qui sont sous hormonothérapie de substitution. Si une femme veut une contraception définitive, il faut donc lui recommander comme option ce DIU LNG, en lui précisant que les derniers résultats sont en faveur de la vasectomie, 10 fois plus efficace que la stérilisation tubaire [40].

Pelvipéritonite (Pelvic Inflammatory Disease, PID)

Les conséquences d'une PID comme facteur de morbidité, surtout chez une femme en âge de procréer, sont suffisamment connues [41]. Dans les pays industrialisés occidentaux, l'incidence des PID est en progression [42]. Le rôle étiologique des DIU dans les PID a été surestimé dans les anciennes études [43, 44]. La proportion totale de PID chez les porteuses de DIU est de 0.18–1.6/1000 années-femmes [45, 46], comparable pour le DIU LNG et les DIU cuivre [15, 21, 23, 29], voire un peu infé-

rieure pour le premier [30, 47]. Le risque de PID est indépendant du type de DIU, sauf pendant les 3 premières semaines après l'insertion, et il n'est pas plus élevé que dans la population concernée [46, 48]. Le fait que le risque d'infection est le plus élevé au cours des 20 jours suivant l'insertion, ce qui est dû à la contamination bactérienne passagère de la cavité utérine après l'insertion [49, 50], a donné lieu aux recommandations suivantes pour les DIU: réservés aux femmes monogames. Avant toute intervention endocervicale, le col doit être débarrassé de tout micro-organisme sexuellement transmissible; avec si nécessaire un contrôle microbiologique. Si un tel examen n'est pas possible, une antibioprofylaxie est recommandée [51], mais pas indispensable de routine [52]. Un contrôle assez rapide, 7 jours env. après l'insertion, permet de diagnostiquer toute éventuelle infection à temps, et de la traiter.

Utérus myomateux

Les myomes sous-muqueux modifient la forme de la cavité utérine. Ils sont donc une contre-indication aux DIU, mais pas les petits myomes intramuraux et sous-séreux. Les myomes peuvent en outre être à l'origine de méno-métrorragies imposant un traitement.

Avec ce DIU LNG, il a été possible de démontrer l'efficacité du traitement des ménorragies, ainsi qu'une diminution de volume des utérus myomateux de 9.8 % (348 contre 314 ml après 12 mois) [53]. Cette diminution de volume n'a certes pas une grande importance en clinique, mais pourrait résulter de la sélection des patientes, car les femmes ayant des utérus volumineux ont souvent été exclues du traitement par le DIU LNG. Mais Fong et Singh [54] ne sont pas de cet avis. Ces auteurs ont traité une patiente ayant un utérus myomateux, d'un volume de 501 ml à l'échographie, qui a passé à 366 ml (moins 27 %) après 9 mois. Dans

le cas présent, la ménorragie/hyperménorrhée, l'anémie et la dysménorrhée ont également été traitées avec succès. Ces auteurs [54] considèrent donc que le volume de l'utérus n'est pas un facteur limitant le traitement par DIU LNG. D'autres études ont pu montrer une diminution de volume de myomes après 6–18 mois d'insertion du DIU LNG [55], et une étude multicentrique a observé une incidence plus faible d'interventions chirurgicales sur l'utérus et d'hystérectomies [21]. Il est possible que cet effet du DIU LNG sur la prolifération utérine dépende d'une inhibition du facteur de croissance endométriale [56, 57].

Utérus adényomateux

L'utérus adényomateux est une pathologie fréquente chez les femmes de 40–50 ans, et une cause courante de ménorragie, hyperménorrhée, anémie et dysménorrhée. Les options thérapeutiques sont restreintes et l'hystérectomie est souvent la seule forme de traitement efficace [54]. D'autres traitements sont l'ablation endométriale [58], qui n'a aucun effet sur les myomes intramuraux et sous-séreux, le danazol [59] ou la suppression hormonale par agoniste de la GnRH [60]. Sont également utilisés les anti-inflammatoires non stéroïdiens et antifibrinolytiques.

L'effet du DIU LNG sur l'adényomose utérine résulte de deux mécanismes, dont tout d'abord l'atrophie de l'endomètre [53], avec pour résultat une diminution des hémorragies menstruelles. Mais le DIU LNG a également un effet direct sur les foyers d'adényomose, par diminution de la réponse des récepteurs des œstrogènes endométriaux. Ceci peut être démontré un mois déjà après l'insertion [61]. La stimulation par les œstrogènes ne se fait plus, et les foyers d'adényomose s'atrophient. La contractilité du myomètre augmente, ce qui contribue en outre à diminuer les pertes sanguines menstruelles.

Cet effet local très marqué du DIU LNG provient du fait que les concentrations endométriales de LNG sont mille fois supérieures aux concentrations sériques [62]. Les implants sous-cutanés de lévonorgestrel, qui donnent des concentrations sériques identiques à celles du DIU LNG, n'ont par contre aucun effet, car ils n'ont pratiquement aucun effet gestagène sur l'endomètre [9]. Le DIU LNG est efficace dans la dysménorrhée secondaire à un utérus adényomateux. Cela est dû à la modification de la production endométriale de prostaglandines et à l'atrophie des foyers d'adényomose [63]. C'est pour toutes ces raisons que le DIU LNG est une option valable et un authentique progrès dans le traitement de l'utérus adényomateux, parce que l'hystérectomie est grevée d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables d'une part, et que de l'autre elle n'est pas acceptée par de nombreuses femmes, pour des raisons d'ordre psychologique [54]. Et finalement il peut y avoir une contre-indication à l'anesthésie, comme une hyperthermie maligne héréditaire autosomale dominante [54].

Ménorragie/hyperménorrhée

Les pertes sanguines menstruelles normales (Menstrual Blood Loss: MBL) sont estimées de 30–60 ml. Une mesure objective de la MBL est impossible de routine, malgré qu'il y ait des méthodes de laboratoire [64]. L'anamnèse de la femme suffit à mesurer cette quantité de sang menstruel. Une hyperménorrhée implique la présence de caillots. Le terme de ménorragie est utilisé partout au monde, mais il s'agit de différentes anomalies des règles. Les Anglo-saxons la définissent comme des règles régulières, mais abondantes, plus de 80 ml. A quelques exceptions près, ces cycles réguliers sont ovulatoires, et l'hémorragie provient d'un endomètre prolifératif. Une étude suédoise [65] montre que 11 % des femmes présentent une

ménorragie de moins de 80 ml, contre 9 % en Angleterre [66]. La plus fréquente est la ménorragie idiopathique, dont l'étiologie est cliniquement inconnue. Elle est supposée résulter d'une anomalie locale du mécanisme de coagulation de l'endomètre. D'autres étiologies sont les myomes, et 17 % des femmes se plaignant de ménorragies ont effectivement un trouble de la coagulation, généralement une forme discrète de mal. de von Willebrand [67]. Une pathologie de l'endomètre est une cause rare, mais à exclure.

Des pertes menstruelles importantes (MBL de plus de 80 ml) ont une importance pratique, car elles motivent des consultations médicales, et sont souvent la cause d'une anémie ferriprive chez les femmes des pays industrialisés, et un motif d'intervention chirurgicale, hystérectomie y compris [65, 68]. Il est bien connu que 60 % des femmes se plaignant de ménorragies sont hystérectomisées dans les 5 ans [69]. Une autre étude, qui a porté sur 17'032 femmes de 25–39 ans, en a compté 1885 (11.1 %) qui avaient subi une hystérectomie [70]. Les principales raisons étaient des myomes, suivis par des troubles de la coagulation sans pathologie utérine décelable. Les auteurs [70] pensent que 20 % des femmes ayant participé à leur étude seront hystérectomisées avant leurs 55 ans.

Une étude écossaise s'est intéressée au traitement par hystérocopie (ablation endométriale p.ex.) des hémorragies dysfonctionnelles [71]. 12 % des patientes ont présenté des complications, et une est décédée d'un Toxic Shock Syndrome. Des perforations utérines et oedèmes sont apparus dans 1 % des cas. 554 femmes ont pu être suivies pendant 12 mois. 48 % ont été satisfaites de leur traitement après ces 12 mois, 13 % ont dû subir un nouveau traitement et 11 % une hystérectomie. L'ablation endométriale est un traitement grevé d'une morbidité postopératoire

non négligeable [72, 73], et son résultat à long terme est loin d'être garanti. Elle ne peut se faire si la femme souhaite conserver sa fertilité. Et cette méthode n'est pas indiquée pour la contraception. Les DIU en cuivre sont déconseillés en cas de ménorragie, car ils peuvent l'aggraver encore [74]. Dans les pays où l'incidence de l'anémie ferriprive est élevée, les DIU ne sont donc que rarement utilisés.

Les traitements des ménorragies sont chirurgicaux, comme l'hystérectomie, ou l'ablation de l'endomètre, moins invasive. Le traitement médical comprend des hormones, les gestagènes, le danazol, rarement les agonistes de la GnRH, les antifibrinolytiques et inhibiteurs des prostaglandine-synthétases. Les résultats sont très variables. Les contraceptifs oraux [75] et les antifibrinolytiques [76] diminuent d'environ 50 % la MBL, l'acide méfénamique, inhibiteur des prostaglandine-synthétases de 30 % [77], le naproxène de 24 % [78] et le danazol, par inhibition des gonadotrophines hypophysaires, de 86 % [79]. Une autre option hormonale est l'administration intra-utérine de gestagènes. Les conditions idéales d'un traitement de la ménorragie par DIU LNG sont le désir d'une contraception, une cavité utérine normale et un utérus normal, ou légèrement augmenté de volume seulement, sans oublier que les petits myomes **intramuraux** et sous-séreux ne sont pas une contre-indication au DIU LNG. Les explications de la diminution des pertes sanguines menstruelles sous l'effet du DIU LNG sont nombreuses et, comparativement aux DIU libérant du cuivre, la sollicitation mécanique de l'endomètre [80], la production de prostaglandines et l'activité fibrinolytique [80, 81] sont plus faibles, et souvent l'ovulation est inhibée. Pour le DIU LNG, plusieurs études multicentriques ont montré une diminution significative des pertes sanguines menstruelles [15, 21, 22, 29, 30].

Andersson et Rybo [82] ont objectivé chez 17 femmes ayant une MBL moyenne de 176 ml avant l'insertion du DIU LNG une diminution à 24 ml après 3 mois, à 15 ml après 6 mois et à 5 ml après 12 mois, soit une chute de resp. 86, 92 et 97 %. Une autre étude a randomisé dans deux groupes 44 femmes ayant une MBL de plus de 80 ml [83]. Le premier groupe (n = 22) a reçu un DIU LNG dans les 7 jours suivant leurs dernières règles, et le second (n = 22) a reçu pendant trois cycles 5 mg de noréthistérone 3 x/j par voie orale du 5^e au 26^e jour du cycle. La diminution de la MBL dans le groupe DIU LNG a été de 94 %, contre 87 % dans le groupe noréthistérone. Après trois mois, 76 % des femmes du groupe DIU LNG ont souhaité poursuivre leur traitement, contre 22 % de celles du groupe noréthistérone. Ces deux méthodes sont donc indiquées pour le traitement de la ménorragie, mais la satisfaction des femmes sous DIU LNG a été nettement meilleure.

Dans le traitement de la ménorragie, en comparant les effets du DIU LNG et ceux de plusieurs anti-inflammatoires, la MBL diminue dans tous les groupes, mais le plus dans le groupe DIU LNG [84].

Des femmes dont la ménorragie s'est avérée réfractaire à d'autres traitements ont également été traitées avec succès par ce DIU LNG [12]. Après 12 mois, 66 % sont devenues oligo- ou aménorrhéiques.

Une étude finnoise [85] a randomisé 56 femmes de 33–40 ans chez lesquelles une hystérectomie était prévue pour des ménorragies, qui ont reçu un DIU LNG ou poursuivi leur traitement habituel. Après 6 mois, 64 % des femmes du groupe DIU LNG ont renoncé à l'hystérectomie, contre 14 % de celles du groupe témoin. Une ascension de l'hémoglobine et de la ferritine a été objectivée à plusieurs reprises dans le sérum, résultant de la diminution des pertes san-

guines menstruelles [23, 29, 30, 86]. C'est pour toutes ces raisons que le DIU LNG est actuellement considéré comme le traitement à long terme des ménorragies le plus efficace, réversible, indiqué également chez les jeunes femmes souhaitant conserver leur fertilité, et chez lesquelles un traitement chirurgical est donc hors de question [84]. Chez de nombreuses femmes préménopausées souffrant de ménorragies, le DIU LNG est le traitement de choix. Et si elles ont besoin d'une hormonothérapie, elles n'auront pas besoin de gestagènes. Et le DIU LNG traite également la dysménorrhée allant souvent de pair avec la ménorragie [87].

Dysménorrhée

Plusieurs études montrent une diminution de la dysménorrhée sous DIU LNG, significativement plus marquée que sous DIU en cuivre [15, 21, 88]. Même chez les femmes traitées par DIU LNG pour leur ménorragie, la dysménorrhée a diminué [6, 87]. Cet effet résulte probablement d'une diminution de la sécrétion de prostaglandines [80]. Mais le DIU LNG n'a pas encore été examiné comme traitement de première intention de la dysménorrhée.

Hormonothérapie de substitution (HRT) en péri- et postménopause

L'oestrogénothérapie de substitution continue administrée en raison de symptômes climériques peut provoquer une hyperplasie de l'endomètre [89], facteur de risque de carcinome [90]. L'effet prolifératif des œstrogènes sur l'endomètre est dû à un facteur de croissance (Insuline-like Growth Factor). Sous l'influence de la progestérone, les cellules du stroma de l'endomètre expriment une protéine liant ce facteur de croissance, ce qui inhibe l'activité prolifératrice des œstrogènes [8, 57, 91]. L'organe cible des gestagènes dans l'HRT est donc l'endomètre, et l'adjonction d'un gestagène est donc

indispensable chez les femmes ayant encore leur utérus in situ [92]. Un problème de l'HRT est la provocation de métrorragies. De nombreuses femmes sous HRT préfèrent ne plus avoir de règles [93] et la plupart de celles qui interrompent une HRT le font en raison d'anomalies ménométrorragiques [94]. L'HRT cyclique peut en outre déclencher des symptômes prémenstruels, dont mastodynie, labilité d'humeur, etc. [95]. L'HRT continue a été proposée pour diminuer la fréquence des métrorragies. Les gestagènes peuvent être administrés par voie orale, trans- ou sous-cutanée, intramusculaire ou, comme Andersson [8] a été le premier à le faire dans l'HRT, par voie intra-utérine par DIU LNG. Leur concentration endométriale est 200 fois plus élevée que sous LNG en administration orale [62], ce qui a fait régresser l'hyperplasie de l'endomètre dans deux études ayant porté sur 45 femmes [96, 97]. Un très grand avantage de l'HRT avec DIU LNG est qu'après un an, 72–83 % des femmes sont aménorrhéiques [8, 10]. Histologiquement, l'endomètre présente une atrophie épithéliale et une transformation déciduale [9, 98]. L'atrophie endométriale et l'aménorrhée persistent même sous HRT continue à long terme avec DIU LNG [99]. Indépendamment de la voie d'administration des œstrogènes, orale [9], transdermique [98, 100] ou sous-cutanée [10], l'administration locale de LNG a permis d'obtenir un meilleur contrôle des métrorragies et une suppression endométriale plus marquée que son administration orale [8] ou sous-cutanée [10]. Une dose de LNG libéré très faible, de 5 et 10 mcg/24 h (DIU LNG 20 mcg/24 h) confère une protection efficace de l'endomètre chez les femmes en périménopause sous oestrogénothérapie de substitution (ERT) orale ou transdermique [101]. Mais la proportion d'aménorrhée a été plus faible qu'avec 20 mcg/24 h, de 61 % pour le DIU LNG 5 mcg et 62 % pour le DIU LNG 10 mcg. La dose journalière de 5 et

10 mcg n'a en outre aucun effet anti-conceptionnel.

Les DIU LNG sont donc indiqués pour la protection de l'endomètre de femmes en péri- et postménopause, sous ERT continue en raison de symptômes climactériques. L'acceptation de ces DIU LNG est très bonne, vu leur simplicité d'emploi et l'absence quasi totale de règles [10].

Tamoxifène

Le tamoxifène augmente le risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre [102]. Le DIU LNG a un effet atrophiant sur l'endomètre. Il serait donc théoriquement envisageable de prévenir l'hyperplasie sous tamoxifène par un DIU LNG. Mais l'information scientifique ne comporte pas la protection de l'endomètre par DIU LNG sous traitement antioestrogène par tamoxifène pour cancer du sein.

EVENTUELS EFFETS NÉGATIFS DU DIU LNG

Effets indésirables locaux

Le nombre de jours de règles ou de spotting est plus élevé sous DIU LNG que sous Nova-T au début. Mais après 3 mois il s'équilibre et devient même inférieur après 5 mois chez les femmes porteuses d'un DIU LNG [15, 21, 29]. Les interruptions de traitement cumulées en raison d'anomalies menstruelles sont de 3.3 % à 24 et 36 mois contre 17 et 27 % sous implants de LNG [31]. Dans une étude finlandaise ayant porté sur 17'360 femmes, la poursuite du traitement de 1 à 5 ans a été resp. de 93, 87, 81, 75 et 65 %. Les raisons du retrait ont surtout été hémorragies importantes, spotting, infections et douleurs, et l'aménorrhée occasionnelle ou totale n'a eu aucune influence sur ces interruptions [103].

De précédentes études ont montré que la nécessité de retirer le DIU LNG en raison d'effets indésirables diminue avec le temps [15, 21, 29, 30].

L'oligo- ou l'aménorrhée sous DIU LNG n'a aucune répercussion sur la santé. Bien au contraire, ce sont surtout les femmes ayant une anamnèse de ménorragie qui apprécient particulièrement l'absence de règles [6], et qui citent l'aménorrhée comme raison de garder leur DIU LNG, même s'il n'est pas question de contraception. Le conseil du médecin a une importance capitale, avec une bonne information sur les causes de l'aménorrhée, qui est généralement acceptée sans problème, alors que les femmes insuffisamment renseignées s'inquiètent de leur aménorrhée et demandent le retrait de leur DIU LNG.

Effets indésirables systémiques

Malgré le fait que le LNG soit résorbé en très faible quantité, peu de femmes (moins de 3%) se plaignent de sécheresse vaginale, bouffées de chaleur, céphalées, hyperpilosité, nausée, acné, labilité d'humeur, raisons pour lesquelles les retraits de DIU LNG sont plus nombreux pour ces effets hormonaux [15, 21, 23, 30]. Tous ces effets indésirables se produisent à peu près à la même incidence, qui diminue avec le temps et l'âge de la femme [21, 30]. Après 5 ans, 85 % des femmes environ disent n'avoir aucun problème avec leur DIU LNG [38].

Risques pour la santé

Dans d'importantes études sur 5 ans au moins, il n'y a eu aucun effet négatif sur la tension artérielle, diastolique ou systolique, le poids, le métabolisme des hydrates de carbone, les enzymes hépatiques, les paramètres de la coagulation, les lipides ou lipoprotéines sériques [7, 11, 30, 104, 105].

L'incidence des dysplasies cervicales est 2 fois plus élevée avec les DIU LNG

qu'avec les implants de LNG (4.9 % contre 2.1 %) [106], mais ces dysplasies régressent dans les 5 ans. Aucune néoplasie n'a été découverte [105].

Expulsions

L'incidence des expulsions du DIU LNG est de 2.9 à 6.5/100 années-femmes [21, 29]. Certains auteurs [21, 23] ont calculé une incidence d'expulsion plus élevée que pour le DIU en cuivre, ce que d'autres n'ont pas confirmé [15, 22, 29, 30].

Kystes ovariens fonctionnels

Sous contraception par gestagènes en continu, l'incidence des kystes ovariens fonctionnels est plus élevée [107, 108]. Ce qui a également été constaté sous DIU LNG. 12 % des femmes ont présenté de tels kystes entre 6 semaines et 12 mois après insertion d'un DIU LNG [109]. Sivin [21] a trouvé en 7 ans une incidence de ces kystes sous DIU LNG de 1.21/100 années-femmes. Si ces kystes persistent ou deviennent symptomatiques, il est recommandé de retirer le DIU LNG, et ils régresseront spontanément pour la plupart [110].

En résumé, le DIU LNG est non seulement une méthode de contraception à long terme efficace, bien tolérée et réversible, et donc une alternative à la stérilisation, mais aussi un traitement efficace de l'hyperménorrhée idiopathique. Le DIU LNG peut en outre considérablement simplifier la prophylaxie de l'hyperplasie de l'endomètre secondaire à une oestrogénothérapie de substitution, et améliorer la compliance.

Ses différentes possibilités d'utilisation font que le DIU LNG prendra une importance toujours plus grande dans le conseil des gynécologues.

Bibliographie

1. Anonymous. Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series. 1987; 753.

2. Kooiker CH, Scutchfield FD. Barriers to prescribing the Copper T 380A intrauterine device by physicians. *West J Med* 1990; 153: 279–82.

3. Larsen S, Hansen MK, Jacobsen JC, Ladehoff P, Sorensen T, Westergaard JG. Comparison between two IUDs: Progestasert and Cu T 200. *Contracept Delivery Syst* 1981; 2: 281–6.

4. Sivin I. Dose and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 291–8.

5. Rybo T. The IUD and endometrial bleeding. *J Reprod Med* 1978; 20: 175–82.

6. Bounds W, Robinson G. Clinical experience with a levonorgestrel releasing intrauterine contraceptive device (LNG-IUD) as a contraceptive and in the treatment of menorrhagia. *Br J Fam Plann* 1993; 19: 193–4.

7. Raudadkoski TH, Tomas EL, Kauppila AJ, Laatikainen TJ. Serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women receiving transdermal oestrogen in combination with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Maturitas* 1995; 22: 47–53.

8. Andersson K, Mattsson L, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel – A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 963–7.

9. Suhonen SP, Holmstrom T, Allonen HO, Lahteenmaki P. Intrauterine and subdermal progestin administration in postmenopausal hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1995; 63: 336–42.

10. Suhonen SP, Allonen HO, Lahteenmaki P. Sustained-release estradiol implants and a levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 562–7.

11. Luukkainen T, Lahteenmaki PL, Toivonen J. Levonorgestrel releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22: 85–90.

12. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42: 51–66.

13. Barbosa I, Olsson SE, Odland V, Goncalves T, Coutinho E. Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Adv Contracept* 1995; 11: 85–95.

14. Rutanen EM, Salmi A, Nyman T. mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-I are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 749–54.

15. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lahteenmaki P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986; 33: 139–48.

16. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5: 235–41.

17. Nilsson CG, Lähteenmäki P. Recovery of ovarian function after the use of a d-norgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1977; 15: 389–400.

18. Nilsson CG; Lähteenmäki P, Robertson DN, Luukkainen T. Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated intra-uterine devices. *Acta Endocrinol* 1980; 93: 380–4.

19. Luukkainen T, Haukkamaa M, Lähteenmaki P, Toivonen J. Progressin birth control vaccines. The levonorgestrel releasing intrauterine device. Edited by Talwar GP, Springer-Verlag, New York, 1988; 37–48.

20. Xiao B, Zeng T, Wu S, Sun H, Xiao N. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use. *Contraception* 1995; 51: 359–65.

21. Sivin I, Stern J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil Steril* 1994; 61: 70–7.

22. Diaz J, Faundes A, Diaz M, Marchi N. Evaluation of the clinical performance of a levonorgestrel-releasing IUD, up to seven years of use, in Campinas, Brazil. *Contraception* 1993; 47: 169–75.

23. Sivin I, Stern J, Coutinho. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380 Ag IUDs. *Contraception* 1991; 44: 473–80.

24. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception* 1991; 43: 447–58.

25. Xiao B, Liying Z, Xuling Z, Mengchun J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41: 353–62.

26. Videla-Rivero L, Etchepareborda JJ, Kesseru E. Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD and levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1987; 36: 217–26.

27. Ortiz ME, Croxatto H. Mode of action of IUDs. *Contraception* 1987; 36: 37–53.

28. Guillebaud J. Contraception your questions answered. 2nd Edition, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1993. Introduction: The population explosion and the importance of fertility control. 1–12.

29. Indian Council of Medical Research and Task Force on IUDs. Randomised clinical trials with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device LNG) CuT380Ag. Cu220C. CuT200B. A 36 month study. *Contraception* 1987; 39: 37–52.

30. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56–72.

31. Wang SL, Wu SC, Xin XM, Chen JH, Gao J. Three years experience with levonorgestrel-releasing intrauterine device and Norplant-2 implants: a randomized comparative study. *Adv Contracept* 1992; 8: 105-14.
32. Faundes A, Alvarez F, Diaz JA. Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann Med* 1993; 25: 149-53.
33. Heikkila M, Luukkainen T. Duration of breast-feeding and development of children after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device. *Contraception* 1982; 25: 279-92.
34. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982; 25: 41-9.
35. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46: 575-84.
36. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36: 169-79.
37. Franks AL, Beral V, Cates W Jr, Hogue CJ. Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1120-3.
38. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization (CREST). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1161-70.
39. Treiman K, Liskin L, Kols A, Rinehart W. IUDs - an update. *Population Reports, series B* no 6, 1995; 22: 1-33.
40. Philip T, Guillebaud J, Budd D. Late failure of vasectomy after two documented analyses showing azoospermic semen. *Br Med J* 1984; 289: 77-9.
41. Westrom L. Genital tract infection in women. Long-term consequences of pelvic inflammatory disease. Hare MJ (ed). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988; 350-67.
42. Buchan H, Vessey M. Epidemiology and trends in hospital discharges for pelvic inflammatory disease in England 1975-1985. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1219-23.
43. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 707-13.
44. Westrom L, Bengtsson LP, Mardh PA. The risk of pelvic inflammatory disease in women using intrauterine contraceptive devices as compared to non users. *Lancet* 1976; 2: 221-4.
45. Buchen H, Villard-Mackintosh L, Vessey M, Yeates D, McPherson K. Epidemiology of pelvic inflammatory disease in parous women with special reference to intrauterine device use. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 780-8.
46. Farley TMM, Rosenberg M, Rowe PJ, Chien J-H, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; 339: 785-8.
47. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices [see comments]. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 261-4.
48. Lee NC, Rubin GL, Ory HW, Burkman RT. Type of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 1-6.
49. Mishell DS. The intrauterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 119-26.
50. Rivera R. Is there an effect of the IUD string in the development of pelvic inflammatory disease in IUD users? In: Bardin CV, Mishell DR Jr (eds). *Proceedings from the Fourth International Conference on IUDs*. Butterworth-Heinemann, 1994; 171-8.
51. Sinei SKA, Schulz KF, Lamptey PR. Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 412-9.
52. Walsh T, Grimes D, Frezieres R, Nelson A, Bernstein L, Coulson A, Bernstein G. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. *Lancet* 1998; 351: 1005-8.
53. Fedele L, Bianchi E, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68: 426-9.
54. Fong Y-F, Sing K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine System. *Contraception* 1999; 60: 173-5.
55. Singer A, Ikomi A. Successful treatment of uterine fibroids using an intrauterine progesterone device. XIV FIGO Congress, Montreal, Canada. 1994. (Abstract)
56. Guidence LC, Irwin JC, Dsupin BAEA. Insulin-like growth factor (IGF). IGF binding protein (IGFBP) and IGF receptor gene expression and IGFBP synthesis in human uterine leiomyomata. *Hum Reprod* 1993; 8: 1796-1806.
57. Pekonen F, Nyman T, Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Rutanen EM. Intrauterine progesterin induces continuous insulin like growth factor-binding protein-I production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992; 75: 660-4.
58. McCausland AM, McCausland VM. Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1786-93.
59. Takebayashi T, Fujino Y, Umesaki N, Ogita S. Danazol suspension injected into uterine cervix of patients with adenomyosis and myoma. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 207-11.
60. Nelson JR, Corson SL. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: a case report. *Fertil Steril* 1993; 59: 441-3.
61. Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998; 13: 1210-7.
62. Nilsson C, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUS. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 529-36.
63. Cameron IT, Leask R, Kelly RW, Baird DT. The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesterone-impregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. *Prostaglandins* 1987; 34: 99-110.
64. Hallberg L, Nilsson I. Determination of menstrual blood loss. *Scand J Lab Invest* 1964; 16: 244-8.
65. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss, a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: 320-51.
66. Cole SK, Billewicz WZ, Thomson AM. Sources of variation in menstrual blood loss. *J Obstet Gynaecol Br Commonwlt* 1971; 78: 933-9.
67. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998; 351: 485-9.
68. Scott HM, Scott WG. Hysterectomy for non-malignant conditions: cost to New Zealand society. *NZ Med J* 1995; 108: 423-6.
69. Coulter A, Bradlow J, Agass M, Martin-Bates C, Tulloch A. Outcomes of referrals to gynaecology outpatient clinics for menstrual problems: an audit of general practice. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 789-96.
70. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 402-7.
71. Scottish Hysteroscopic audit Group: A scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: complications and follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 249-54.
72. Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 237-43.
73. Pinion S, Parkin DE, Abramovich DR. Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation and transcervical endome-

trial resection for dysfunctional uterine bleeding. *BMJ* 1994; 309: 979–83.

74. Shaw STE. Quantitative menstrual and intermenstrual blood loss in women using Lip-
pess Loop and copper T intrauterine devices. *Contraception* 1980; 21: 343–52.

75. Nilsson L, Sölvell L. Clinical studies on oral contraceptives – a double blind crossover study of four different preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967; 46 (Suppl): 8.

76. Nilsson L, Rybo G. Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 713–20.

77. Fraser IS, Pearse C, Shearman RP, Elliot PM, McIlveen J, Markham R. Efficacy of mefenamic acid in patients with a complaint of menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 543–51.

78. Rybo G, Nilsson S, Sikström B, Nygren KG. Naproxen in menorrhagia. *Lancet* 1981; i: 608–9.

79. Chimbira TH, Andersson AB, Naish C, Cope E, Turnbull AC. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia; lack of effect of placebo. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 1152–8.

80. Shaw ST. Intrauterine contraception: recent advances and future prospects. In: Zatzuchni GI (ed). *Endometrial histopathology and ultrastructural changes with IUD use*. Harper and Row, Philadelphia, 1985; 276–96.

81. Liedholm PE. No increase in the fibrinolytic activity of the human endometrium by the progesterone releasing IUD (Progestasert). *Contraception* 1978; 17: 531–40.

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

83. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä 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: 592–98.

84. 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.

85. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *Br Med J* 1998; 316: 1122–6.

86. Faundes A, Alvarez F, Brache V, Tejada AS. The role of the levonorgestrel intrauterine device in the prevention and treatment of iron deficiency anemia during fertility regulation. *Int J Gynaecol Obstet* 1988; 26: 429–43.

87. Sculpher MJ, Dwyer N, Byford S, Stirrat GM. Randomised trial comparing hysterectomy and transcervical endometrial resection: effect on health related quality of life and costs two years after surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 142–9.

88. Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, Allonen H. Clinical performance of a new LNG releasing IUD. A randomised comparison with a Nova T copper device. *Contraception* 1982; 25: 345–56.

89. Nachigall LE, Nachigall RH, Nachigall RB, Beckman EM. Estrogen replacement II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74–9.

90. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg LE. Risk of localised and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313: 969–72.

91. Suhonen S, Haukkamaa M, Holmström T. Endometrial response to hormone replacement therapy as assessed by expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 in the endometrium. *Fertil Steril* 1996; 65: 776–82.

92. Whitehead M, Lobo RA. Consensus conference on progestagen use in postmenopausal women. *Lancet* 1988; 2: 1243–4.

93. Ferguson K, Hoegh C, Johnson S. Estrogen replacement therapy. A survey of women's knowledge and attitudes. *Arch Int Med* 1989; 149: 133–6.

94. Hahn RG. Compliance considerations with estrogen replacement: Withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1854–8.

95. Hammarbach S, Backstrom T, Holst J, von-Schoultz B, Lyrenas S. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progesterone postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 393–7.

96. Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing devices. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 137–40.

97. Scarselli G, Tantini C, Colafranceschi M. Levonorgestrel, Nova-T and precancerous lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; IX: 284–6.

98. Suvanto-Luukkonen E, Sundström H, Penttinen J. Insulin-like growth factor-binding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progestin during hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995; 22: 255–62.

99. Suhonen S, Holmström T, Lähteenmäki P. Three-year follow-up of the use a levonorgestrel-releasing intrauterine system in hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 145–50.

100. Raudaskoski TH, Lahti EI, Kauppila AJ. Transdermal estradiol with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric

complaints: clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 114–9.

101. Wollter-Svensson L-O, Stadberg E, Andersson K. Intrauterine administration of levonorgestrel 5 and 10 µg/24 hours in perimenopausal hormone replacement therapy. A randomized clinical study during one year. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 449–54.

102. Neven P, De Muylder Y, Van Belle Y, Campo R, Vanderick G. Tamoxifen and the uterus. *BMJ* 1994; 309: 1313–4.

103. Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Koskenvuo M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17360 users. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 335–9.

104. Wollter-Svensson LO, Stadberg E, Andersson K. Intrauterine administration of levonorgestrel in two low doses in HRT. A randomized clinical trial during one year: effects on lipid and lipoprotein metabolism. *Maturitas* 1995; 22: 199–205.

105. Rönnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 716–21.

106. Misra JS, Engineer AD, Randon T. Cervical cytology associated with levonorgestrel contraception. *Acta Cytol* 1995; 39: 45–9.

107. Tayob Y, Adams J, Jacob H. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 1003–9.

108. Kurunmaki H. Contraception with levonorgestrel-releasing subdermal capsules. Norplant after pregnancy termination. *Contraception* 1983; 27: 473–82.

109. Robinson GE, Bounds W, Kubbal AAE. Functional ovarian cysts associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Br J Fam Plann* 1989; 14: 131–2.

110. Nilsson CG, Lähteenmäki PLA, Luukkainen T. Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel-IUD. *Contraception* 1980; 21: 225–38.

Adresse de l'auteur:

Prof. J. Kunz
Hôpital Zollikerberg
Service de Gynécologie
Trichtenhauserstrasse 20
8125 Zollikerberg

Nachdruck aus: *Praxis* 2001; 90: 442–52, mit freundlicher Genehmigung des Verlages Hans Huber, Bern.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(4 Ausgaben) zum Preis
von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BANCA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.