

NOUVEAUTÉS EN CONTRACEPTION INTRA-UTÉRINE

MAWET M (1), CHABBERT BUFFET N (2), GERARD M (3), NISOLLE M (4), KRIDELKA F (1), PINTIAUX A (1)

RÉSUMÉ : Le dispositif intra-utérin (DIU) est le plus ancien des contraceptifs modernes. On distingue les DIU au cuivre (Cu-DIU) et les DIU au lévonorgestrel (LNG-DIU). Ils offrent une haute efficacité contraceptive. Bien qu'ils soient utilisés depuis des décennies, la littérature apporte encore aujourd'hui son lot de nouvelles informations sur les DIU: impact sur le risque oncologique, bénéfices non contraceptifs, effets indésirables rares et impact sur le bien-être des femmes. Par ailleurs, le Cu-DIU est reconnu comme étant le contraceptif d'urgence le plus efficace, pouvant être inséré jusqu'à 5-7 jours après le rapport à risque. La recherche se penche maintenant sur l'efficacité du LNG-DIU en contraception d'urgence. Enfin, de nouveaux concepts de DIU sont aussi à l'étude : ils devraient permettre une réduction du taux d'expulsion, une diminution des méno- et métrorragies, une augmentation du confort et une plus longue durée d'utilisation. Cet article fait le point sur les dernières nouveautés en termes de contraceptifs intra-utérins.

MOTS-CLÉS : Stérilet - Cuivre - Lévonorgestrel - Contraception - Contraception d'urgence

AN UPDATE IN INTRAUTERINE CONTRACEPTION

SUMMARY : Intrauterine devices (IUD) are the oldest of the modern contraceptives. There are currently two types of IUDs: copper IUD (Cu-IUD) and levonorgestrel IUD (LNG-IUD). Both offer high contraceptive effectiveness. Although they have been used for decades, the literature still brings its share of new information on IUDs: impact on oncological risk, non-contraceptive benefits, rare adverse effects, and impact on women's well-being. In addition, Cu-DIU is recognized as the most effective emergency contraceptive and can be inserted up to 5-7 days after the at-risk sexual intercourse. Research is now looking at the effectiveness of LNG-IUD in emergency contraception. Finally, new IUD concepts are also being evaluated: they should allow a reduction in the rate of expulsion, intermenstrual and heavy menstrual bleeding, an increase in comfort and in IUDs duration of use. This article makes an update on the latest developments in terms of intrauterine contraceptives.

KEYWORDS : Intrauterine device - Copper - Levonorgestrel - Contraception - Emergency contraception

INTRODUCTION : RAPPEL HISTORIQUE

Les premières utilisations de la contraception intra-utérine semblent remonter au dix-neuvième siècle avec la description de petits «boutons» attachés à une tige qui permettaient de couvrir l'orifice cervical interne. En 1902, un dispositif intra-utérin est développé par Holleweg en Allemagne, mais abandonné face au haut taux d'infections observé. Le modèle suivant a été proposé par Richter en 1909 et amélioré par Pust utilisant l'anneau de nickel de Richter et remplaçant le fil de bronze par une cordelette en catgut. Dans les années 20, Gräfenberg, face aux infections décrites, modifie le dispositif en proposant un anneau en or, en argent ou en acier, tout en supprimant la cordelette (1). La politique nazie opposée à la contraception va mettre un terme aux avancées en Europe dans ce domaine. C'est au Dr Ota, un médecin japonais, que l'on doit certaines améliorations à l'anneau de Gräfenberg (ajout d'une structure au centre de l'anneau permet-

tant de le stabiliser) (2). Le Dr Ota fut envoyé en exil pour ses travaux, la contraception étant contraire aux valeurs prônées par le Japon, allié de l'Allemagne nazie.

Il faudra attendre 1959 pour voir renaître l'intérêt pour la contraception intra-utérine. Différents dispositifs ont été développés et améliorés dans les années soixante, en polyéthylène, imprégnés de sulfate de baryum pour le repérage radiologique, ensuite munis d'un «inserteur» (Margulies Coil supplanté par le Lippes Loop). En 1970, l'introduction d'un dispositif comprenant une queue «multifilament» (Dalkon Shield) va s'accompagner d'un nombre important d'infections pelviennes. La structure du filament, comprenant des centaines de fibres, est incriminée dans la propagation ascendante bactérienne. Les retombées juridiques et médiatiques mettront en faillite le fabricant, mais propageront également une réputation déplorable à cette méthode contraceptive aux Etats-Unis. L'adjonction de cuivre va être étudiée dans les années septante. Elle permet une augmentation d'efficacité et de durée d'action. Son action endométriale permet un effet anticipant l'implantation. Le cuivre détient également des propriétés spermicides, ce qui inhibe la capacité de fertilisation. Les premières études concernant l'ajout de lévonorgestrel apparaissent au cours des années 80 et l'autorisation de mise sur le marché en Belgique du Mirena® date de 1995. L'ère des «stérilets aux hormones» débutait, véritable révolution dans la gestion des

(1) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Tenon, Paris, France.

(3) Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Vivalia, Marche-en-Famenne, Belgique.

(4) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

saignements utérins fonctionnels, mais aussi organiques bénins (3).

On distingue donc deux types de dispositifs intra-utérins (DIU) dits modernes : ceux à base de cuivre (Cu-DIU) et ceux libérant du lévonorgestrel (LNG-DIU). Si, au cours du temps, plusieurs dizaines de Cu-DIU différents ont été utilisés, l'ère des LNG-DIU a longtemps été dominée par le stérilet contenant 52 mg de LNG (Mirena®, Bayer). Ces dernières années, deux autres LNG-DIU ont été mis sur le marché par Bayer : Jaydess® et Kyleena® (**Tableau I**). Leur réservoir contient moins de LNG (respectivement, 13,5 mg et 19,5 mg) et est donc de dimensions réduites en comparaison avec celui à 52 mg. Ces LNG-DIUs sont donc plus fins : le diamètre de leur «inserteur» a 1 mm de moins que celui des 52 mg LNG-DIUs (3,8 mm *versus* 4,8 mm), ce qui semble diminuer les douleurs à l'insertion, notamment chez les patientes nullipares (4).

On place généralement les DIUs au cuivre et hormonaux sur le même pied en ce qui concerne l'efficacité contraceptive : elle est considérée comme une des plus élevées parmi les méthodes contraceptives réversibles et proche de celle d'une stérilisation chirurgicale. Si cela reste vrai, une large étude européenne conduite chez 58.324 nouvelles utilisatrices de DIU a montré que le LNG-DIU est significativement plus efficace que le Cu-DIU : le risque de survenue d'une grossesse durant la première année d'utilisation est de 0,07 % avec le LNG-DIU et de 0,63 % avec le Cu-DIU (3). À noter que l'efficacité ne semble pas influencée par la quantité de cuivre ou de LNG contenue dans les DIUs (5, 6) (**Tableau I**).

Le cuivre exerce un effet inflammatoire sur l'endomètre, ce qui a tendance à augmenter le volume et la durée des règles. Au contraire, le LNG a un effet antiprolifératif sur l'endomètre, entraînant une réduction significative du volume et de la longueur des règles, une diminution de l'épaisseur endométriale et une atténuation de la dysménorrhée (notamment en cas d'endométriose et d'adénomyose). De ce fait, le 52 mg LNG-DIU est aussi indiqué dans le traitement de la ménorragie fonctionnelle et dans la protection contre une hyperplasie de l'endomètre pendant une thérapie substitutive par œstrogènes. Libérant moins de LNG, Jaydess® et Kyleena® réduisent moins drastiquement le volume des règles, comme indiqué dans le **Tableau I**, et n'ont pas obtenu d'indication autre que la contraception.

QUE NOUS APPREND LA LITTÉRATURE RÉCENTE SUR LES DIUS ACTUELLEMENT SUR LE MARCHÉ ?

1) DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS ET CANCERS

De manière générale, il apparaît que l'utilisation d'un DIU diminue le risque de survenue du cancer du col. Ceci serait la conséquence de l'inflammation chronique provoquée par le fil au niveau du cervix, qui empêcherait l'infection au papillomavirus. De façon intéressante, une étude suggère que les DIU au cuivre seraient significativement plus protecteurs sur le cancer du col que les DIU au LNG (7). Ces résultats doivent être confirmés.

Concernant les cancers dits «hormono-dépendants», les informations ont essentiellement été obtenues avec le 52 mg LNG-DIU. Étant dépourvu d'hormone, on ne s'attend logiquement pas à ce que les Cu-DIU influencent ces types de cancers. Toutes les études épidémiologiques s'accordent à montrer que l'utilisation du LNG-DIU diminue significativement le risque de développer un cancer de l'endomètre de type 1. Cependant, on retrouve dans la littérature quelques cas d'adénocarcinome endométrioïdes qui se sont développés chez des patientes porteuses d'un 52 mg LNG-DIU. L'apparition ou la persistance de saignements anormaux (soutenus, ou en augmentation, ou réapparaissant après une période d'aménorrhée) doit donc toujours faire l'objet d'une mise au point soigneuse et, potentiellement, d'une biopsie endométriale, même chez la patiente porteuse d'un LNG-DIU (8). À côté de cet effet préventif vis-à-vis du cancer endométrial, le LNG-DIU a aussi démontré une efficacité thérapeutique dans l'hyperplasie endométriale. La méta-analyse de la Cochrane publiée en 2020 montre qu'il serait presque 3 fois plus efficace que les progestatifs administrés par voie orale ou intramusculaire pour traiter l'hyperplasie endométriale typique et atypique (odds ratio ou OR 2,94; $P < 0,001$). De manière générale, le LNG-DIU serait également mieux toléré par les patientes (9). Ces résultats encourageants ont poussé certains groupes à proposer l'utilisation du LNG-DIU comme traitement du cancer de l'endomètre de type 1 peu avancé chez les jeunes patientes avec un désir de fertilité. Les résultats sont certes encourageants, mais nécessitent confirmation avec des études de qualité menées à large échelle (10).

Le lien entre LNG-DIU et le risque de développer un cancer du sein est actuellement un sujet difficile à traiter. Plusieurs études rétros-

Tableau I. Comparaison des différents dispositifs intra-utérins disponibles en Belgique en janvier 2022

	DIU au cuivre	DIU au LNG		
		52 mg (Mirena®, Levosert® et Levonortis®)	19.5 mg (Kyleena®)	13.5 mg (Jaydess®)
Année de mise sur le marché en Belgique	Au cours des années 70	1995	2016	2013
Prix en Belgique	De 45,50 à 139,00 €	Mirena® : 147,57 € Levosert® et Levonortis® : 118,06* €	147,57 €	147,50 €
Taux de grossesse en fin de 1 ^{ère} année	8 grossesses pour 1.000 utilisatrices**	2 grossesses pour 1.000 utilisatrices	2 grossesses pour 1.000 utilisatrices	4 grossesses pour 1.000 utilisatrices
Diamètre de l'inserteur	De 3.8 à 6 mm en fonction du modèle	4.8 mm	3.8 mm	3.8 mm
Indication(s)	Contraception	Contraception Ménorragies fonctionnelles Protection endométriale	Contraception	Contraception
Durée d'efficacité contraceptive	De 5 à 10 ans, en fonction du modèle	6 ans	5 ans	3 ans
Taux d'ovulation pendant la 1 ^{ère} année	100 %	45 %	88 %	97 %
Taux d'aménorrhée :	Effet non attendu			
En fin de 1 ^{ère} année		20 %	12 %	6 %
En fin de 3 ^{ème} année		30-50 %	20 %	12 %
En fin de 5 ^{ème} année		/	23 %	/
En fin de 6 ^{ème} année		24 %	/	/

* Levosert® et Levonortis® sont des génériques de Mirena®. Ils en partagent toutes les caractéristiques techniques. Ils sont autorisés sur le marché belge depuis 2014.

** L'efficacité ne semble pas affectée par la surface de cuivre contenue dans le DIU : l'indice de Pearl est de 0.56 (95 % CI: 0.24-1.09) pour les DIU contenant moins de 300 mm² et de 0.62 (95 % CI: 0.50-0.78) pour ceux contenant 300 mm² ou plus de cuivre (5).

pectives et prospectives de plus ou moins grande échelle ont été menées, dont les résultats contradictoires ne permettent pas de tirer de conclusion. Produisant des résultats complètement opposés, les deux dernières méta-analyses sur le sujet n'ont certainement pas permis de clore le débat (11, 12). Quoi qu'il en soit, un antécédent personnel de cancer du sein est une contre-indication à l'utilisation des LNG-DIU. Néanmoins, certaines études rapportent l'utilisation du LNG-DIU pour contrer les effets endométriaux indésirables secondaires au traitement de la néoplasie mammaire par tamoxifène. L'influence sur le risque de récurrence ou sur la mortalité n'est cependant, à ce jour, pas établie (13).

L'inhibition de l'ovulation (par exemple, lors de la prise d'une pilule oestro-progestative, ou au cours de situations physiologiques comme la grossesse ou l'allaitement) diminue le risque de survenue du cancer de l'ovaire. Au cours de l'utilisation d'un LNG-DIU, le faible passage systémique de LNG n'est généralement pas suffisant pour inhiber l'ovulation, raison pour laquelle, en

théorie, une réduction du risque de cancer de l'ovaire n'est pas attendue. La plus large méta-analyse réalisée sur le sujet et publiée en 2021 semble confirmer la théorie : utilisant les données de 1.898.938 utilisatrices d'un LNG-DIU, il apparaît que le risque de développer un cancer de l'ovaire est identique à celui des non-utilisatrices (OR : 0,66; 95 % CI 0,41-1,08) (14).

2) DIU HORMONAUX ET EFFETS SECONDAIRES PSYCHOLOGIQUES

Ces dernières années, plusieurs voix se sont élevées pour que soient reconnus des effets psychologiques négatifs du stérilet hormonal. Les premières critiques ont été relayées sur les réseaux sociaux par des utilisatrices témoignant de leur mal-être depuis l'insertion du DIU hormonal. Un certain nombre d'entre elles déploieraient aussi le manque de (re)connaissance de leurs symptômes par le monde médical. Actuellement, la notice des LNG-DIUs stipule que les effets indésirables de type dépression, anxiété et baisse de libido sont fréquents (c'est-à-dire,

touchent entre 1/10 et 1/100 patientes). Ceci semble confirmé par une récente étude épidémiologique suédoise qui montre que les utilisatrices de LNG-DIUs ont 59 % plus de risque de développer une dépression que les non-utilisatrices (RR 1,59, 95 % CI 1,46-1,73) (15). Dans une autre étude comparant l'effet du Cu-DIU et du LNG-DIU sur la libido de femmes âgées de 22 à 28 ans, 28 % des utilisatrices du LNG-DIU reportaient une baisse de libido contre seulement 10,1 % des utilisatrices du Cu-DIU ($p < 0,005$) (16). Il est cependant nécessaire de rappeler que les LNG-DIUs jouissent des taux de satisfaction les plus élevés parmi toutes les méthodes contraceptives réversibles. À titre de comparaison, le taux de continuation à 3 ans est de 81 % pour le Mirena® *versus* 30 % pour la pilule contraceptive.

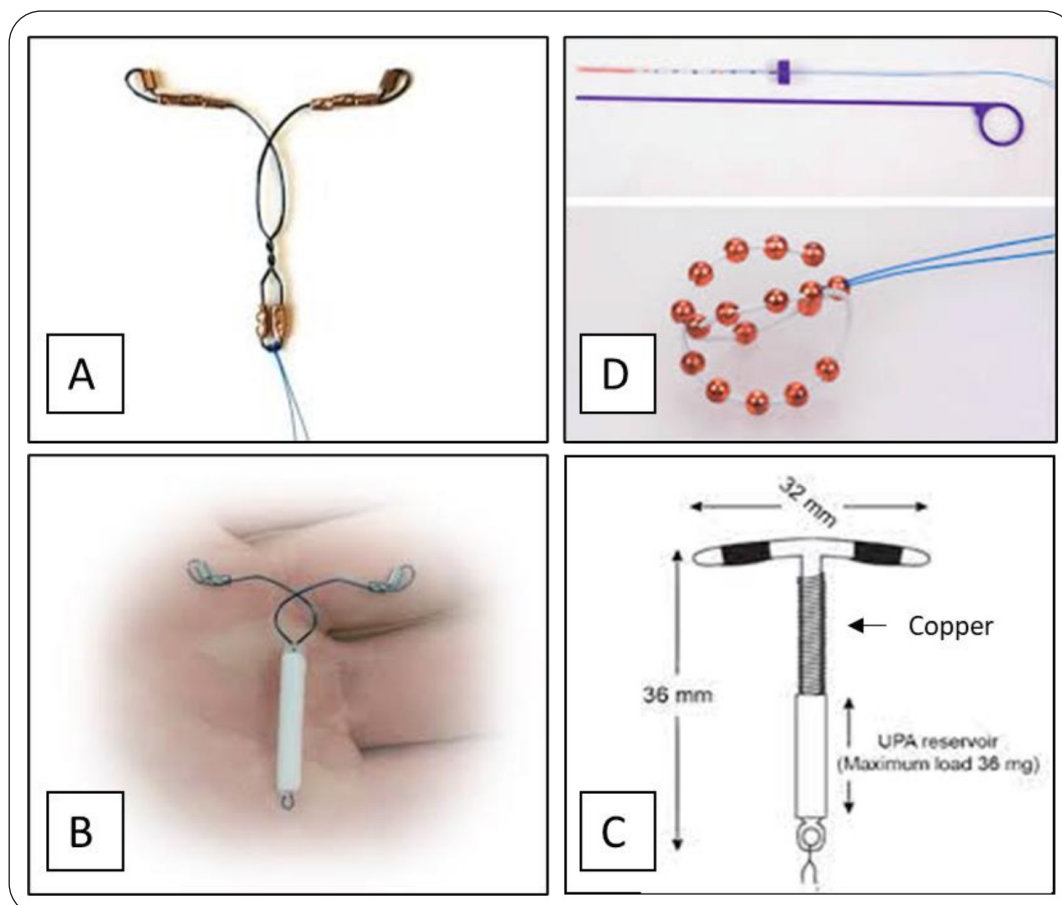
Il semble donc qu'une majorité d'utilisatrices sont satisfaites de cette méthode contraceptive mais que, en parallèle, une proportion bien réelle de femmes va développer des effets psychologiques négatifs sans que nous n'ayons,

à l'heure actuelle, de moyens pour les repérer. Des études mécanistiques sont nécessaires pour mieux comprendre et anticiper ces effets. Nous recommandons également d'informer les patientes de ces risques. Un suivi régulier sera nécessaire tout au long du traitement et il ne faudra pas hésiter à procéder au retrait du DIU face à des effets secondaires affectant la santé ou la qualité de vie de la patiente.

3) LA CONTRACEPTION D'URGENCE

L'utilisation du stérilet en contraception d'urgence n'est certainement pas nouvelle puisque son efficacité est reconnue depuis 1979 avec les travaux de Jack Lippes et coll. (17). Cette technique est même actuellement la plus efficace qui soit : une méta-analyse, combinant les résultats de 42 études indépendantes, a montré un taux de grossesse de 0,09 % dans le cycle qui suit la pose du DIU au cuivre dans une situation de contraception d'urgence (18). À titre de comparaison, les taux de grossesse après la

Figure 1. A) Veracept®; B) Levocept®, C) Dispositif intra-utérin à base de cuivre et d'acétate d'ulipristal ; D) Ballerine®



prise des contraceptifs oraux d'urgence à base d'acétate d'ulipristal ou de LNG sont 20 fois plus élevés (19-21).

On a longtemps pensé que la contraception d'urgence reposait sur l'effet du cuivre seul. Une nouvelle étape importante vient d'être franchie en 2021 avec la publication de Turok et coll. qui montre qu'insérer un LNG-DIU 52 mg n'est pas moins efficace qu'un DIU au cuivre pour la contraception d'urgence (22). Il semble donc que l'effet mécanique du stérilet soit, en grande partie, responsable de son efficacité dans cette indication.

Utiliser le stérilet dans le cadre de la contraception d'urgence a des avantages significatifs qu'il faut pouvoir exposer aux patientes. Tout d'abord, il s'agit du seul contraceptif d'urgence qui confère une contraception hautement efficace pendant plusieurs années, permettant ainsi de faire «d'une pierre, deux coups». De plus, et même s'il est classique de recommander son insertion dans les 5 jours qui suivent le rapport sexuel à risque, plusieurs études ont montré que l'efficacité restait équivalente jusqu'à 7 jours après le rapport sexuel non protégé, ce qui en fait le contraceptif d'urgence avec la plus longue fenêtre d'utilisation post-coïtale. Pour toutes ces raisons, et même s'il s'agit là d'une utilisation «off label», la plupart des recommandations nationales et internationales privilégient, en première intention, l'utilisation du DIU comme contraceptif d'urgence.

QUELS SONT LES NOUVEAUX DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS EN DÉVELOPPEMENT ?

1) VERACEPT® ET LEVOCEPT®

Développé par une firme américaine, le Veracept® se compose d'une armature de forme innovante en nitinol (un alliage de nickel et de titane) entourée de 175 mm² de cuivre, formant un stérilet souple dépourvu de branches en plastique, contenant 3 anneaux en cuivre, un dans chaque corne utérine et un au niveau du col (Figure 1A). Les études préliminaires de phase 2 suggèrent que la souplesse du nitinol, la forme particulière du DIU et la faible dose de cuivre confèreraient plusieurs avantages : un inserteur fin (diamètre de 3,7 mm) facilitant l'insertion, une limitation des effets indésirables du cuivre au niveau menstruel (dysménorrhée et ménorragie) et un faible taux d'expulsion (22, 23). Une étude de phase 3 est en cours aux USA pour confirmer ces données. Les résultats à 3 ans

sont attendus en septembre de cette année. La firme évalue également un stérilet hormonal de même structure entourée d'un réservoir de 52 mg de LNG (LevoCept®, Figure 1B). On ne sait cependant pas si ces DIU sont destinés au marché européen.

2) DISPOSITIF INTRA-UTÉRIN ASSOCIANT CUIVRE ET ACÉTATE D'ULIPRISTAL

L'idée à la base de ce DIU est la suivante : maintenir les effets contraceptifs du cuivre intra-utérin tout en limitant ses effets indésirables sur les saignements grâce à l'action endométriale d'une petite dose d'acétate d'ulipristal (AUP) libérée par un réservoir fixé au stérilet (Figure 1C). Une étude préliminaire vient d'être réalisée chez 29 femmes. Trois dosages d'AUP ont été testés (5, 20 ou 40 µg/j). Au cours des 12 semaines de traitement, toutes les patientes ont vu une diminution de la durée et du volume de leurs règles. L'effet semblait proportionnel à la dose d'AUP. Aucun effet indésirable notoire n'a été rapporté au cours de cette étude (24). Rappelons, cependant, que l'utilisation chronique d'AUP (mis sur le marché en 2012) par voie orale pour le traitement de fibromes a été associée à de rares, mais graves, lésions hépatiques ayant mené à son retrait transitoire en 2018 du marché européen afin de procéder à une réévaluation des risques et bénéfices par l'Agence Européenne du Médicament (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). La réintroduction sur le marché a été accompagnée de différentes mesures de réduction de risques. Par ailleurs, l'AUP provoque aussi des modifications histologiques de l'endomètre dont l'interprétation nécessite une expertise particulière et dont la bénignité à long terme reste sujet à débat. Ces effets seront à prendre en compte avant de pouvoir poursuivre le développement d'un DIU contenant l'AUP.

3) RÉCEMMENT RETIRÉ DU MARCHÉ : BALLERINE®

Ce Cu-DIU se distingue par sa forme : déployé dans son tube inserteur, il s'agit d'un filament de nitinol serti de 17 billes de cuivre pour une surface totale de 300 mm². Une fois placé dans l'utérus, il se replie pour prendre une forme sphérique d'environ 15 mm de diamètre (Figure 1D). Mis sur le marché en 2019, ce DIU a récemment été retiré à la demande l'AFMPS au vu d'un taux significatif d'expulsions spontanées et de perforations associées, ou non, à des grossesses. Un cas non publié de détachement des billes de cuivre dans le cul-de-sac de Douglas nous a également été rapporté.

4) MESSAGES CLÉS

L'utilisation des DIUs, en général, offre une excellente contraception à un faible coût.

Le LNG-DIU n'est pas moins efficace que le Cu-DIU en contraception d'urgence.

Le LNG-DIU réduit le risque de développer un cancer de l'endomètre hormonodépendant, n'influence pas le risque de cancer de l'ovaire et son effet sur le risque de cancer du sein est actuellement sujet à débat. Il ne sera pas proposé chez la patiente ayant un antécédent de cancer du sein.

Des effets psychologiques négatifs peuvent apparaître chez certaines utilisatrices de LNG-DIU. Il est important de reconnaître ces effets, d'en informer les patientes et de proposer le retrait du DIU si nécessaire.

De nouveaux concepts de DIUs devraient permettre une réduction du taux d'expulsion, une réduction du flux menstruel, une diminution des saignements indésirables, une augmentation du confort et de la durée d'utilisation par des innovations au niveau des matériaux, des formes, et par l'ajout de différentes molécules hormonales ou non.

BIBLIOGRAPHIE

- Grafenberg E. An intrauterine method. In : Sanger M, Stone HM, eds. *The practice of contraception*. Proceeding of the 7th International Birth Control Conference, Zurich. Ed Williams and Wilkins. Baltimore;1930, 33p.
- Ota T. A study on birth control with an intra-uterine instrument, *Jpn J Obstet Gynecol* 1934;17:210-4.
- Taylor HS, Pal L, Seli E. *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th Ed. Wolters Kluwer; Philadelphia: 2020,1487p.
- Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97:616-22.e1-3.
- Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception* 2015;91:280-3.
- Nelson A, Apter D, Hauck B, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122:1205-13.
- Spotnitz ME, Natarajan K, Ryan PB, Westhoff CL. Relative risk of cervical neoplasms among copper and levonorgestrel-releasing intrauterine system users. *Obstet Gynecol* 2020;135:319-27.
- Steshenko A, Hanna L, Collins D. Development of endometrial cancer after long-term usage of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *BMJ Case Rep* 2021;14:e242094.
- Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD012658.
- Maggiore UL, Khamisy-Farah R, Bragazzi NL, et al. Fertility-sparing treatment of patients with endometrial cancer: a review of the literature. *J Clin Med* 2021;10:4784.
- Conz L, Mota BS, Bahamondes L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:970-82.
- Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC, et al. Meta-analysis of breast cancer risk in levonorgestrel-releasing intrauterine system users. *Clin Breast Cancer* 2021;21:497-508.
- Romero SA, Young K, Hickey M, Su H. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD007245.
- D'Alessandro G, Frigerio M, Barra F, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in reducing risk of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2022;156:418-24.
- Lundin C, Wikman A, Lampa E, et al. There is no association between combined oral hormonal contraceptives and depression: a Swedish register-based cohort study. *BJOG* 2021. doi: 10.1111/1471-0528.17028
- Malmborg A, Brynhildsen J, Hammar M. A survey of young women's perceptions of the influence of the Levonorgestrel-Intrauterine System or copper-intrauterine device on sexual desire. *Sex Reprod Healthc* 2019;21:75-80.
- Lippes J, Malik T, Tatum HJ. The postcoital copper-T. *Adv Plan Parent* 1976;11:24-9.
- Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, et al. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012;27:1994-2000.
- Li HW, Lo SS, Ng EH, Ho PC. Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation. *Hum Reprod* 2016;31:1200-7.
- Shen J, Che Y, Showell E, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD001324
- Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555-62.
- Turok DK, Nelson AL, Dart C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a new low-dose copper and nitinol intrauterine device: phase 2 data to 36 months. *Obstet Gynecol* 2020;135:840-7.
- Reeves MF, Katz BH, Canela JM, et al. A randomized comparison of a novel nitinol-frame low-dose-copper intrauterine contraceptive and a copper T380S intrauterine contraceptive. *Contraception* 2017;95:544-8.
- Brache V, Vieira CS, Plagianos M, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a copper intrauterine contraceptive system releasing ulipristal acetate: A randomized proof-of-concept study. *Contraception* 2021;104:327-36.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Mawet M, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Liège, Belgique.
Email : mariemawet@hotmail.com