



C. QUEREUX, E. RAIMOND,
O. MAURICE, O. GRAESSLIN
Institut Mère-Enfant Alix de Champagne,
CHU, REIMS.

Quelle contraception après phlébite ?

Après une phlébite profonde, une prescription de pilule estroprogestative ne manquerait pas d'augmenter les risques de récurrence et d'impliquer de possibles conséquences médico-légales.

Le risque persiste avec tous les estroprogestatifs (EP) quelles qu'en soient la voie d'administration, la dose, et cela reste vrai même avec la nouvelle génération de pilule contenant un estrogène naturel.

Il n'existe pas de preuve épidémiologique d'une augmentation du risque de thromboembolie veineuse (TEV) lors de l'utilisation par progestatifs seuls en continu à faible dose, ils sont donc autorisés après phlébite.

Dans une situation où l'on a une légitime défiance vis-à-vis des hormones en général, le stérilet est une réponse de choix.

Le problème des autres méthodes est le risque de leur inefficacité, supérieure aux méthodes sus-citées, or une grossesse serait bien malvenue dans ces circonstances. La stérilisation peut être un choix intéressant chez les patientes moins jeunes et ayant renoncé à toute fécondité, en particulier avec le système ESSURE.

La contraception orale estroprogestative est la principale méthode de contraception des Françaises, loin devant le stérilet, mais son effet délétère principal en termes de fréquence est le risque de thrombose veineuse. On comprend aisément qu'il faut donc revoir le mode contraceptif après une phlébite profonde, car une pilule estroprogestative ne manquerait pas d'augmenter les malchances de récurrence et d'impliquer de possibles conséquences médico-légales.

■ QUELLE PLACE A LA CONTRACEPTION HORMONALE ?

1. – Aucune place pour les estroprogestatifs (EP)

● *Le risque veineux des EP* [1]

S'il existe maintenant une pilule à l'estradiol naturel (Qlaira), l'estrogène principalement utilisé est l'éthinylestradiol, à dose variable, de 50 à 15 µg ; ce qui fait l'originalité de la pilule est son progestatif dont il existe des composés dits de 2^e génération, à base surtout de lévonorgestrel (LNG), et des composés plus récents, dits de 3^e génération, à base de désogestrel, de gestodène ou encore de norgestimate. Plus récemment, sont apparues des pilules contenant de nouveaux progestatifs : la drospirénone et le dienogest.

L'utilisation d'un EP augmente le risque veineux, avec tous les produits et quelle que soit la voie d'administration – orale, cutanée par patch ou vaginale par anneau – et tout particulièrement la première année après introduction de l'EP. Les principales études cas-témoins et les études de cohortes récentes montrent un risque de thrombose veineuse profonde **multiplié par 2,7 à 4,5**, avec des fourchettes de 3 à 11 dans la littérature. Le risque n'est pas corrélé à la durée d'administration et peut survenir dès le premier mois ; il paraît discrètement plus élevé en cas d'obésité, mais ne varie pas avec l'âge, le tabac et l'HTA [2].

L'estrogène est le principal responsable, dose-dépendant, du risque veineux par le biais de modifications de l'hémostase qu'il induit. Les EP retentissent sur

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

la coagulation [3], induisant à la fois une hypercoagulation et une hyperfibrinolyse :

- hypercoagulabilité avec augmentation du fibrinogène, des facteurs II, VII et X de coagulation, associée à une diminution de certains inhibiteurs comme l'antithrombine, la protéine S ainsi qu'à une certaine résistance à la protéine C activée,
- hyperfibrinolyse avec augmentation du plasminogène, du t-PA, du facteur XII et diminution de l'inhibiteur physiologique de la fibrinolyse PAI.

Ces deux modifications s'équilibrent à peu près chez les patientes en bonne santé dont l'hémostase est normale, mais il n'en est sûrement pas de même en cas d'anomalies acquises ou congénitales de l'hémostase, ce qui est volontiers le cas chez les patientes ayant présenté une phlébite.

La réduction à moins de 50 mg de la dose d'EE ayant largement diminué le risque veineux des EP, on pouvait espérer que la poursuite de la baisse avec l'arrivée des composés à 20 et 15 mg allait diminuer encore ce risque. Il n'en a rien été, bien au contraire : un risque thrombo-embolique veineux accru chez les utilisatrices d'une contraception orale contenant un progestatif de 3^e génération a été rapporté par rapport à celles recevant un estroprogestatif de 2^e génération. Selon deux méta-analyses de 2001 [4, 5], **il ressort un RR avec les 3^e générations de 1,7 par rapport aux 2^e générations**, ce qui est dans la logique du profil biologique discrètement hyperestrogénique de ces pilules tant pour les facteurs lipidiques (augmentation d'HDLC et Apo A1) que pour les facteurs de coagulation (diminution légère du facteur V et de la protéine S).

En cas de thrombophilies, le risque sous EP est élevé [3]. Ces thrombophilies peuvent être acquises, avec présence d'un anticoagulant de type antiphospholipide, ou congénitales : déficits en antithrombine, protéine C, S, résistance à la protéine C activée avec mutation du facteur V de Leyden, mutation 20210A du gène de la prothrombine...

La prévalence des anomalies constitutionnelles dans la population générale est estimée à 1 pour 5 000 pour l'antithrombine et la protéine S, 1 pour 3 000 pour la protéine C ; elle est franchement plus élevée pour la mutation du facteur V, de l'ordre de 3 à 7 % de la population en Europe, avec de vrais écarts selon les pays (plus élevée en Suède qu'en Grèce), la plupart des sujets étant hétérozygotes pour la mutation ; l'homozygotie n'atteignant que 0,02 % des femmes [1/5 000]). Seules 50 % des femmes porteuses d'une anomalie feront un accident thrombo-embolique veineux (TEV) dans leur vie – le plus souvent avant

- L'interrogatoire est l'étape la plus importante dans l'administration de la pilule et il se doit de rechercher une notion de phlébite ou d'embolie chez un parent proche, l'antécédent au premier degré étant le plus significatif. Cette donnée n'est pas facile à recueillir chez les ados pas toujours au courant des événements familiaux et qui ne souhaitent pas poser la question à leurs parents pas au courant de leur jeune vie sexuelle.
- Un respect sans faille des contre-indications est une nécessité, la surveillance biologique est une fausse sécurité car il n'y a pas de marqueurs permettant de prévoir en routine un accident veineux en l'absence d'antécédent familial.
- Après phlébite profonde, il faut privilégier les contraceptions mécaniques par stérilets, mais la contraception progestative est possible.

50 ans — et toutes les anomalies n'ont pas la même importance, les plus significatives étant le déficit en antithrombine, la résistance à la protéine C et la mutation du facteur II. Mais il faut prendre en compte dans la genèse d'une TEV une **notion multifactorielle** avec association des anomalies entre elles ou avec d'autres facteurs comme le tabagisme et la pilule.

Seules 20 % des patientes développant un épisode thrombo-embolique sous pilule ont une pathologie de la coagulation, thrombophilie héréditaire surtout dont la plus caractéristique est la mutation Leyden du facteur V. Chez une femme non traitée, porteuse de l'anomalie du facteur V de Leyden et qui ne prend pas la pilule, le risque est estimé en moyenne à 80 cas pour 100 000/an. Le RR de thrombose veineuse sous EP pour une porteuse hétérozygote de cette mutation est de 35 ; il atteint 200 en cas d'homozygotie.

En conclusion, le risque persiste avec tous les EP, quelles qu'en soient la voie d'administration, la dose et même avec la nouvelle génération de pilule contenant un estrogène naturel. **Après phlébite, quel qu'en soit le lieu – périphérique ou cérébral – a fortiori chez des femmes jeunes sans autre prédisposition qu'une thrombophilie héréditaire et même chez les patientes dont le bilan est resté négatif, il faut savoir contre-indiquer les EP**, ce qui n'est pas un problème majeur tant l'éventail est grand en moyens contraceptifs. Vouloir transgresser cette recommandation parce que la phlébite est ancienne ou attribuée à une cause évidente (sous plâtre par exemple, voyage prolongé en avion...) serait une prise de risque injustifiée.

● Le risque veineux des progestatifs

Il existe plusieurs types de contraception progestative : la micropilule avec prise journalière d'une faible dose de pro-

gestatif (Microval, Cerazette...), les macroprogestatifs avec prise 20 jours sur 28 d'un progestatif antigonadotrope (Lutéran, Surgestone 500, Lutényl), la pilule du lendemain au lévonorgestrel (Norlévo) et l'implant contraceptif (Implanon) mis à la face interne du bras pour 3 ans environ.

Le risque veineux sous progestatifs seuls est beaucoup moins étudié que celui des EP mais, globalement, **il n'existe pas de preuve épidémiologique d'une augmentation du risque de TEV** lors de l'utilisation d'un progestatif seul en continu à faible dose [6] et il n'y a pas d'effets connus des progestatifs sur les différents paramètres sanguins de la coagulation.

Dans l'étude cas-témoins pilotée par l'OMS et portant sur 3 697 patientes dont 31 % de TEV et 9 997 témoins [2], aucune augmentation de risque cardiovasculaire n'a été notée pour les progestatifs oraux (OR = 1,14 [0,79-1,63]). Dans l'étude dite "transnationale" sur les contraceptifs oraux et la santé des jeunes femmes ayant inclus 1 058 cas (IdM, AVC ou TEV) et 3 808 témoins, il n'est retrouvé aucun lien statistiquement significatif entre les maladies cardiovasculaires prises dans leur ensemble et l'utilisation de progestatifs seuls comparée aux non-utilisatrices de contraceptifs oraux (OR = 0,84 [0,45-1,58]). L'*odds ratio* ajusté correspondant au risque de TEV était de 0,68 (0,28-1,66). Dans 6 autres études cas-témoins [2], aucune ne rapportait de surrisque thrombo-embolique veineux statistiquement significatif pour les microprogestatifs. Par contre, l'utilisation des macroprogestatifs avec un objectif thérapeutique était associée à un sur-risque significatif de TEV dans 2 de ces études avec des OR = 5,3 [1,5-18,7] et OR = 5,9 [1,2-30,1]; toutefois, dans l'étude cas-témoins conduite à l'Hôtel-Dieu par J. Conard [7] chez 204 femmes à risque de TEV, il n'a pas été observé d'augmentation du risque chez les 102 femmes ayant reçu de l'acétate de chloradinone (OR = 0,8 [0,2-3,9]).

En pratique, en cas d'antécédent thrombo-embolique documenté, si une contraception hormonale est souhaitée, il est possible de prescrire une contraception par progestatif seul, type microprogestatif, mais "à distance de tout antécédent thrombo-embolique veineux profond".

On est, en revanche, forcément plus restrictif avec les macroprogestatifs, car il est bien stipulé dans le *Vidal* en contre-indication absolue pour certains produits comme le nomégestrol acétate (Lutényl) : "Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques veineux documentés (phlébite, embolie pulmonaire)" et en contre-indi-

OBSERVATION

Mlle C., 20 ans, est adressée pour avis sur sa contraception le 16 janvier 2009.

En juillet 2008, elle a été hospitalisée pour phlébite du membre inférieur gauche compliquée d'une embolie pulmonaire bilatérale ; la phlébite est survenue au bout de 2 ans d'EP à 20 mg associé à un tabagisme à 20 cigarettes par jour. On note dans les antécédents une phlébite chez la mère, la grand-mère maternelle et l'arrière grand-mère maternelle. Protéine S, protéine C et antithrombine sont normales et la recherche d'anticorps anticardiolipine est négative.

A l'interrogatoire, cette jeune étudiante vit en couple et a des projets "pour dans 2 ans".

A la sortie du service, Mlle C. a été mise sous Cerazette tout en poursuivant son anticoagulation prévue jusqu'en mars 2009.

1. Quels commentaires sur l'histoire thrombo-embolique de cette jeune femme ?

Elle n'a peut-être pas été bien interrogée au départ car avec 3 antécédents familiaux, elle aurait dû, pour le moins, avoir un bilan thrombo-embolique.

Il y a sûrement une histoire familiale, mais le bilan ici décrit est incomplet :

- facteur V de Leyden (20-30 % des TVP),
- mutation 20210 prothrombine (8-10 % des TVP),
- mutation homozygote de la méthyl-tétrahydrofolate réductase MTHFR,
- hyperhomocystéinémie,
- TCA...

Et en plus, elle fume !

2. Votre avis sur la poursuite d'une micropilule ?

Un peu de prudence est sans doute légitime, mais la littérature ne foisonne pas d'articles sur le risque thrombo-embolique des (micro-) progestatifs.

Pas d'opposition de principe : il faut trouver une solution, la patiente ne veut pas d'enfant.

Discuter préservatif/retrait et ovules spermicides, ce qui est sûrement possible quelques mois.

Place du stérilet, ce qui est possible s'il est de petit volume et que la patiente n'est plus anticoagulée ; il faut alors vérifier impérativement l'absence de *Chlamydiae* (PCR) pour minimiser le risque d'IST.

cation relative avec la promégestone (Surgestone) : "Antécédents thrombo-emboliques" ou encore : "Accidents thrombo-emboliques en évolution" pour l'acétate de chloradinone (Lutéran) et la médrogestone (Colprone). Selon les recommandations, la pose d'un implant à distance d'un épisode phlébitique peut être envisagée, mais il convient d'avertir la patiente de la possibilité d'une récurrence. La survenue d'une phlébite chez une patiente porteuse d'un implant impose son retrait.

■ LES AUTRES POSSIBILITES CONTRACEPTIVES

1. – Place des stérilets

● Plusieurs modèles

Les stérilets sont la deuxième méthode de contraception en France avec près de 25 % d'utilisatrices. Le nombre de poses augmente chaque année, avec en 2008 641 000 unités vendues. Il en existe deux modèles :

- le dispositif intra-utérin (DIU) contenant 380 mm² de cuivre pour lequel le reproche principal est d'augmenter volontiers le flux menstruel, en particulier les premiers mois (ménorragies),
- le système intra-utérin (SIU) contenant du lévonorgestrel (Mirena), familièrement appelé stérilet hormonal. Il diminue notablement le volume des règles, ce qui en fait un choix préférentiel pour les patientes.

● Des restrictions après une phlébite ?

Dans une situation où on a une légitime réticence vis-à-vis des hormones en général, le stérilet est une réponse particulièrement adaptée.

La seule réticence pour un stérilet au cuivre, notamment en cas de traitement anticoagulant, est la possible augmentation complémentaire du volume des règles. Toutefois, chez une patiente qui ne souhaite pas une suspension de ses règles (fréquente avec le SIU hormonal), il est possible de proposer un DIU au cuivre tout en ayant prévenu la patiente du sur-risque de ménorragies et de la nécessité parfois d'un traitement visant à diminuer le flux : antiprostaglandine (Ponstyl) plutôt qu'antifibrinolytique (Exacyl).

La seule réticence pour le choix du SIU hormonal est... sa nature hormonale, mais nous avons dit qu'il n'y avait guère de risques avec les micropilules, ce qui d'un point de vue dose est supérieur aux quantités journalières de LNG passant dans l'organisme avec le SIU. Chez les patientes sous anticoagulant, c'est un choix préférentiel du fait du faible volume habituel des règles, voire de l'aménorrhée engendrée. Le Vidal indique en contre-indication absolue "thrombophébite ou

embolie évolutive" mais, à distance de l'accident, il n'y a pas de contre-indication. Il est plus difficile de répondre si une patiente présente une phlébite alors qu'elle est porteuse d'un SIU ; faut-il le retirer ? Probablement oui, si l'on s'en tient au principe de précaution.

2. – Et les autres méthodes ?

Le problème est le risque de leur inefficacité qui est toujours supérieure aux méthodes suscitées. Or, une grossesse serait bien mal venue dans ces circonstances et augmenterait les malchances de récides de TEV. Préservatifs, ovules spermicides, retrait ne peuvent être que des pis-aller. Par contre, la stérilisation peut être un choix intéressant chez les patientes moins jeunes ayant renoncé à toute fécondité ; il faudrait alors donner une large préférence au système Essure, beaucoup moins à risque qu'une stérilisation coelioscopique dans ce contexte.

■ CONCLUSION

Après phlébite, la contraception est préférentiellement mécanique, par stérilet. Les estroprogestatifs sont formellement contre-indiqués, mais la contraception par progestatif seul est possible, implant et SIU hormonal compris. ■

Bibliographie

1. QUEREUX C, BORDERIE D. Contraception estroprogestative et risque cardiovasculaire. *Gynécologie et psychosomatique*, 1998 ; 23 : 5-12.
2. Anaes – Afssaps – Inpes Service des recommandations professionnelles de l'Anaes, Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme, Déc. 2004.
3. CONARD J. Hémostase thrombose veineuse et contraception orale. In : Masson Edit. 2007 : pp. 140-8.
4. HENNESSY S, BERLIN JA, KINMAN JL *et al.* Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception*, 2001 ; 64 : 125-33.
5. KEMMEREN JM, ALGRA A, GROBBEE DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*, 2001 ; 323 : 1-9.
6. VASILAKIS C, JICK H, MAR MELERO-MONTES M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet*, 1999 ; 354 : 1610-1.
7. CONARD J, PLU-BUREAU G, BAHY N *et al.* Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*, 2004 ; 70 : 437-41.