



PILULE, TABAC ET RISQUE VEINEUX : RAISONS D'UN MAUVAIS MENAGE



I. ELALAMY

Service d'Hématologie Biologique
HOPITAL TENON – ER2 UPMC PARIS

PILULE ET CONTRACEPTION

MONDE

- Pilule OP 12%
- DIU 23%
- Stérilisation tubaire 39%

FRANCE

- Pilule OP* 47%
- DIU 27%
- Stérilisation tubaire 1.7%

*72 pilules commercialisées

Merviel et al, Gynecol Obstet Fertil 2013

FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE

• ATCD de MTEV	OR =	16-35
• Chirurgie		6-22
• Traumatisme		13
• Cancer		6
• CO oestro-progestative		3-4
• THS œstrogène voie orale		2-3
• Obésité		2-4
• Long voyage		2-4
• Thrombophilies		2-50

Immobilisation > 3/4j

LES CHIFFRES

Incidence MTEV pour les femmes non utilisatrices de CO : 0,5 à 1 femme /10 000

Incidence MTEV pour les femmes utilisatrices de CO 2° génération (Levonorgestrel) :
2 femmes/10 000

Incidence MTEV pour les femmes utilisatrices de CO 3° génération (désogestrel ou gestodène) :
3 à 4 femmes/10 000

Incidence MTEV pour les femmes utilisatrices de CO 4° génération (Drospérinone) :
3 à 4 femmes/10 000
2% des cas d'accidents dus à la CO sont fatals

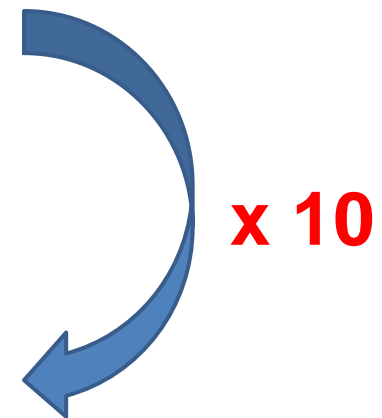
Incidence MTEV et Grossesse : **6 femmes/10 000**

Incidence MTEV et Post-Partum : **60 femmes/10 000**

Contraception Oestroprogestative Et Risque Vasculaire

N=898 251 femmes

Pathologie	Nombre	Taux pour 10000 Utilisatrices-année
IDM	60	0,67
AVC	78	0,87
MTEV	625	6,96



x 10

Contraception Oestroprogestative

	Voie orale	Voie non-orale Patch, Anneau
Anomalies hémostasie	↑ FVII, FX; ↓AT, PS, RPCa acquise ↑PAI, ↑TAFI, ↓tPA ↑TAT, ↑DDI	↑ FVII, FX; ↓ AT, PS, RPCa acquise ↑PAI, ↑TAFI, ↓tPA ↑TAT, ↑DDI
SHBG	+ 50 à + 300%	+ 150 à 200%
Risque Veineux	x 3 à 7	x 3 à 4

Ce risque varie avec :

la dose d'éthinyl-estradiol (EE)

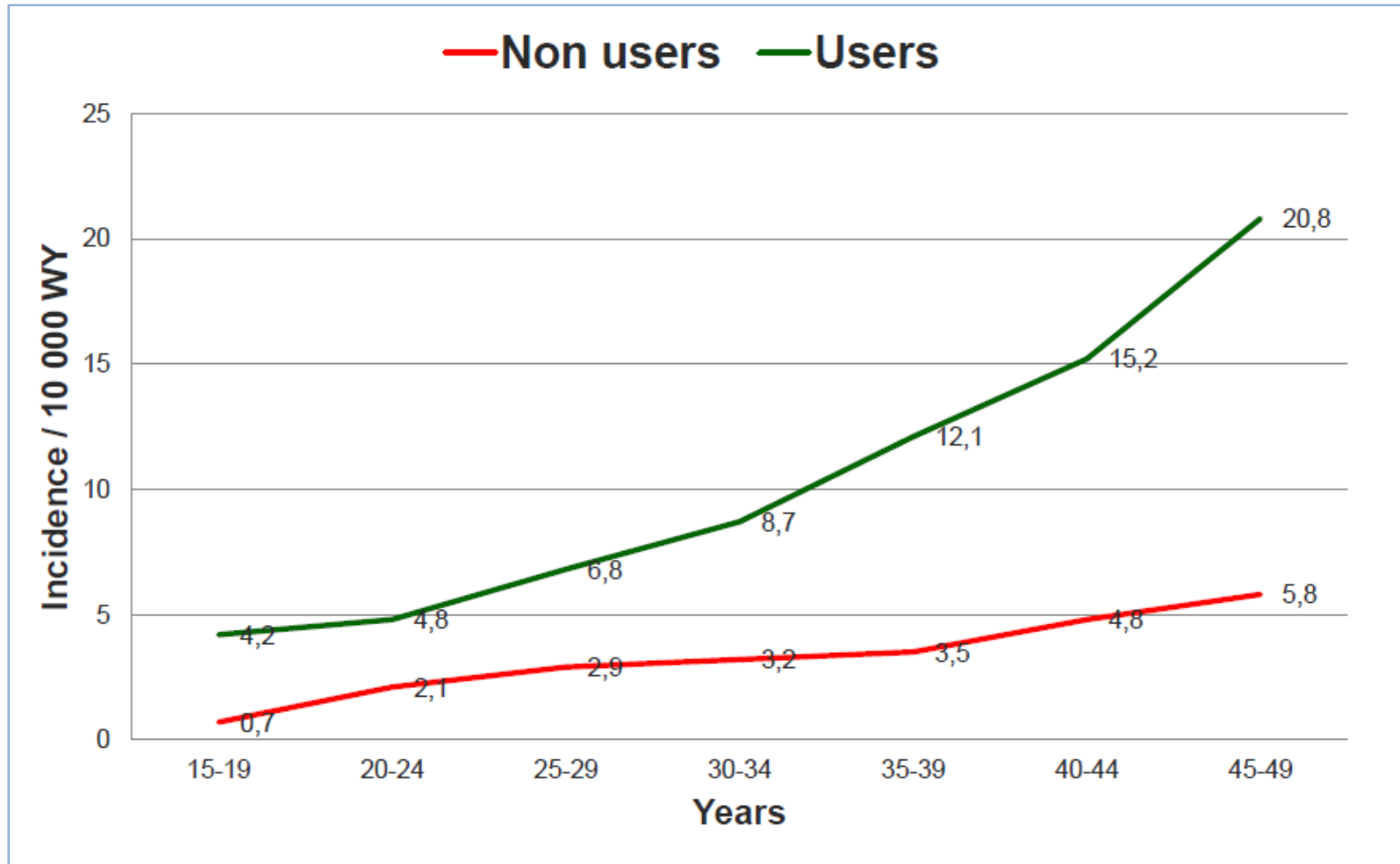
le type de progestatif associé à l'EE

>> avec PG 3^{ème}G, acét. cyprotérone

plus élevé la 1^{ère} année

retrouvé avec tout contraceptif à base d'EE

Risque de Thrombose Veineuse, Contraception Oestroprogestative et Âge



Lidegaard et al, BMJ 2011

Contraception Oestroprogestative Et Thrombose Veineuse

1^{ère} Embolie Pulmonaire rapportée en 1961

(Jordan et al 1961)

6 cas de TVP sous norethynodrel rapportés en 1964

(Shatz et al JAMA 1964)

5 décès rapportés sous Diane 35 en 20 ans

Décès/100 000 femmes par an en GB

Consommation tabagique à 35 ans 168

Accidents de la route 8

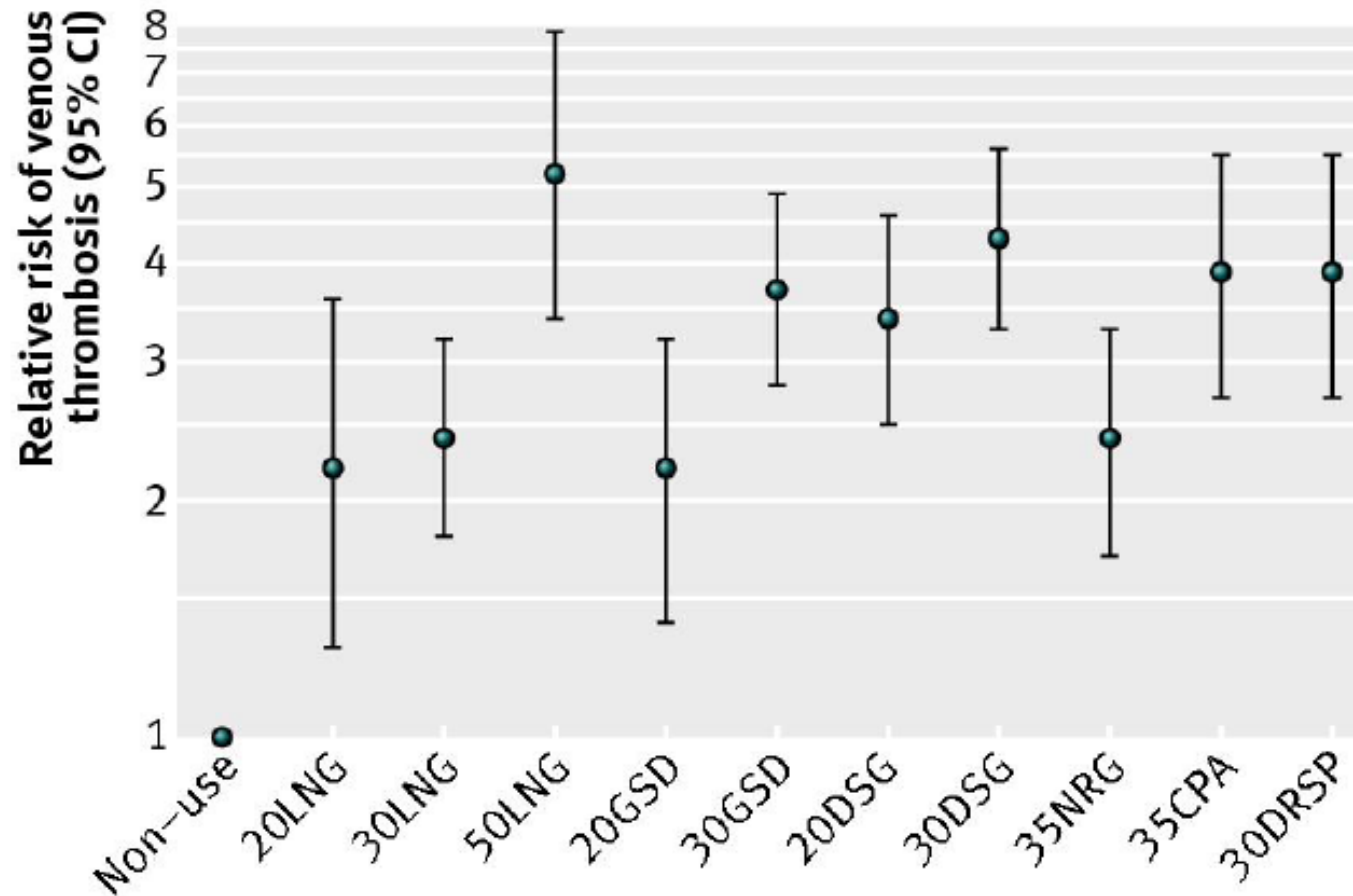
Naissance en GB 6

Accidents domestiques 4

Thrombose et Pilule 2

*Merviel et al,
Gynecol Obstet Fertil 2013*

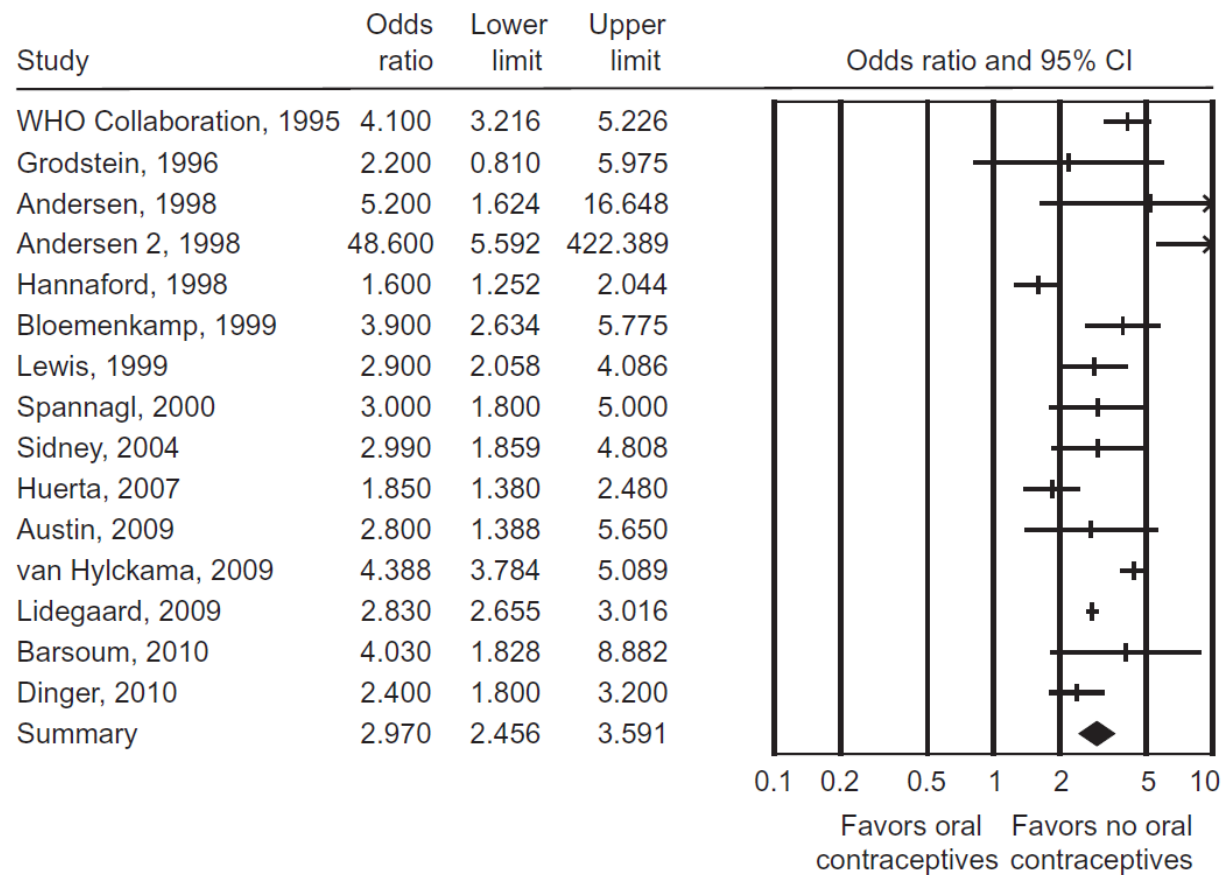
Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis



Stegeman et al, BMJ 2013 (Septembre)

Risk of Acute Thromboembolic Events With Oral Contraceptive Use

A Systematic Review and Meta-analysis



**OR 2.97,
95%[CI] (2.46–3.59).**

Risk of Acute Thromboembolic Events With Oral Contraceptive Use

A Systematic Review and Meta-analysis

Ne confirme pas le sur-risque de MTEV

- **Des COP de 3-4^{ème} génération (3G-4G) OR versus non utilisatrices première génération (1G)= 4,06 (2,66-6,19) ;**
- **Comme COP Deuxième génération (2G)= 3,28 (2,49-4,31) ;**
- **Comme la 3G= 4,06 (3,09-5,32);**
- **Comme la 4G=5,36 (2,78-10,32).**

Risque de thrombose veineuse et durée de CO

Hormonal contraception	No with confirmed venous thrombosis	Adjusted relative risk (95% CI)*		
		<1 year	1-4 years	>4 years
Non-use	1209	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
COC with levonorgestrel and 30-40 µg oestrogen	144	4.25 (3.17 to 5.69)	3.07 (2.28 to 4.13)	2.71 (2.06 to 3.58)
COC with norgestimate	135	4.97 (3.86 to 6.39)	2.97 (2.19 to 4.03)	2.67 (1.82 to 3.92)
Patch	6	6.89 (2.22 to 21.4)	11.9 (3.82 to 36.9)	NA
Vaginal ring	39	8.36 (5.73 to 12.2)	3.83 (1.91 to 7.69)	5.37 (1.73 to 16.7)
Implant	5	1.63 (0.41 to 6.52)	1.43 (0.46 to 4.45)	NA
Levonorgestrel IUS	33	0.59 (0.34 to 1.05)	0.61 (0.39 to 0.94)	NA

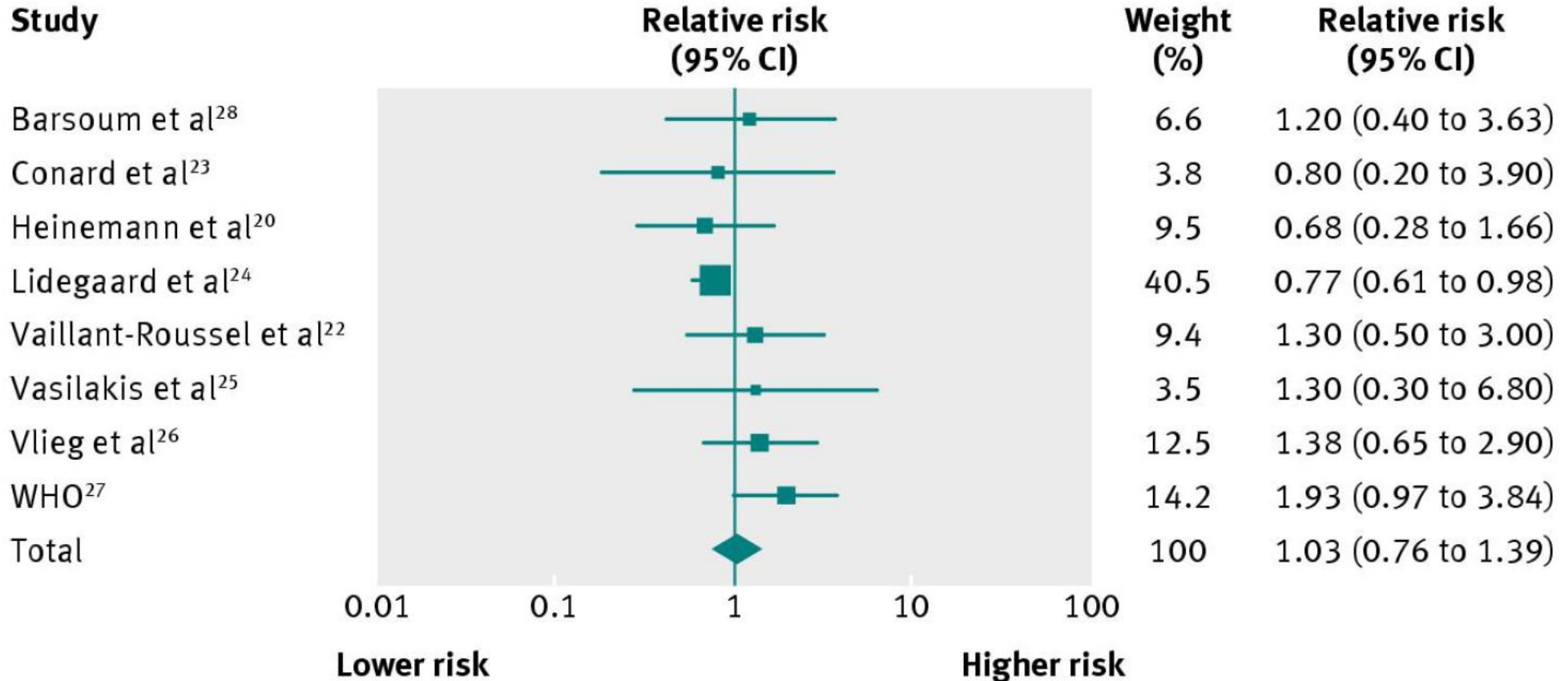
Lidegaard et al, BMJ 2012; 344, e2990

Risque plus élevé la 1^{ère} année (LNG + 30-40 EE)

<3 mois	OR 4.07	(2.7-6.15)	RR 12	
3-12 mois	OR 2.54	(1.80-2.59)	RR 7	(effet starter?)
1-4 ans	OR 2.12	(1.61-2.80)	RR 2	

Lidegaard et al, BMJ 2011

Contraception Progestative Et Risque Veineux



Test for heterogeneity: $Q=9.21$, $df=7$, $I^2=24\%$, $P=0.24$

RISQUE RELATIF	THROMBOSE VEINEUSE	THROMBOSE ARTERIELLE
ATHEROSCLEROSE	0.8-2.3	1.5-2.5
OBESITE	2.0-3.0	1.5-2.0
DIABETE	0.7-2.0	2.0-3.0
LUPUS	3.0-8.0	3.0-8.0
PILULE	4.0-7.0	2.0-4.0
TABAC	1.2-1.5	2.5-3.5
Déficit en AT	15.0-20.0	1.0-1.5
Déficit en PC ou PS	5.0-7.5	1.5-4.5
Facteur V Leiden	5.0-7.0	1.1-1.4
FII G20210A	2.0-3.0	1.0-1.3

Risque Vasculaire... un Tabac!



DYSFONCTION ENDOTHELIALE

***MODIFICATION DU PROFIL
LIPIDIQUE (↑LDLox)***

EFFET PROTHROMBOTIQUE

PRO-INFLAMMATOIRE

ACTIVATION PLAQUETTAIRE

HYPOFIBRINOLYSE

Femmes et consommation de tabac



OMS 1990 Hommes 47% - Femmes 12%
 2005 Femmes 27% (France)
 2025 Femmes > 30%
 12-25 ans Hommes 36,8% - Femmes 36,5%
 <16 ans Femmes >> Hommes



Beck & al, INVs 2009

âge (ans)	Tabac quotidien		
	Femmes (en %)	Hommes (en %)	Ratio Hommes/ Femmes
18-24	33	38,3	1,2
25-34	30	40,1	1,3
35-44	30,5	34,9	1,1
45-54	22	30,7	1,4
55-64	9,6	19,8	2,1

Souhait de grossesse
ou
Enfant présent

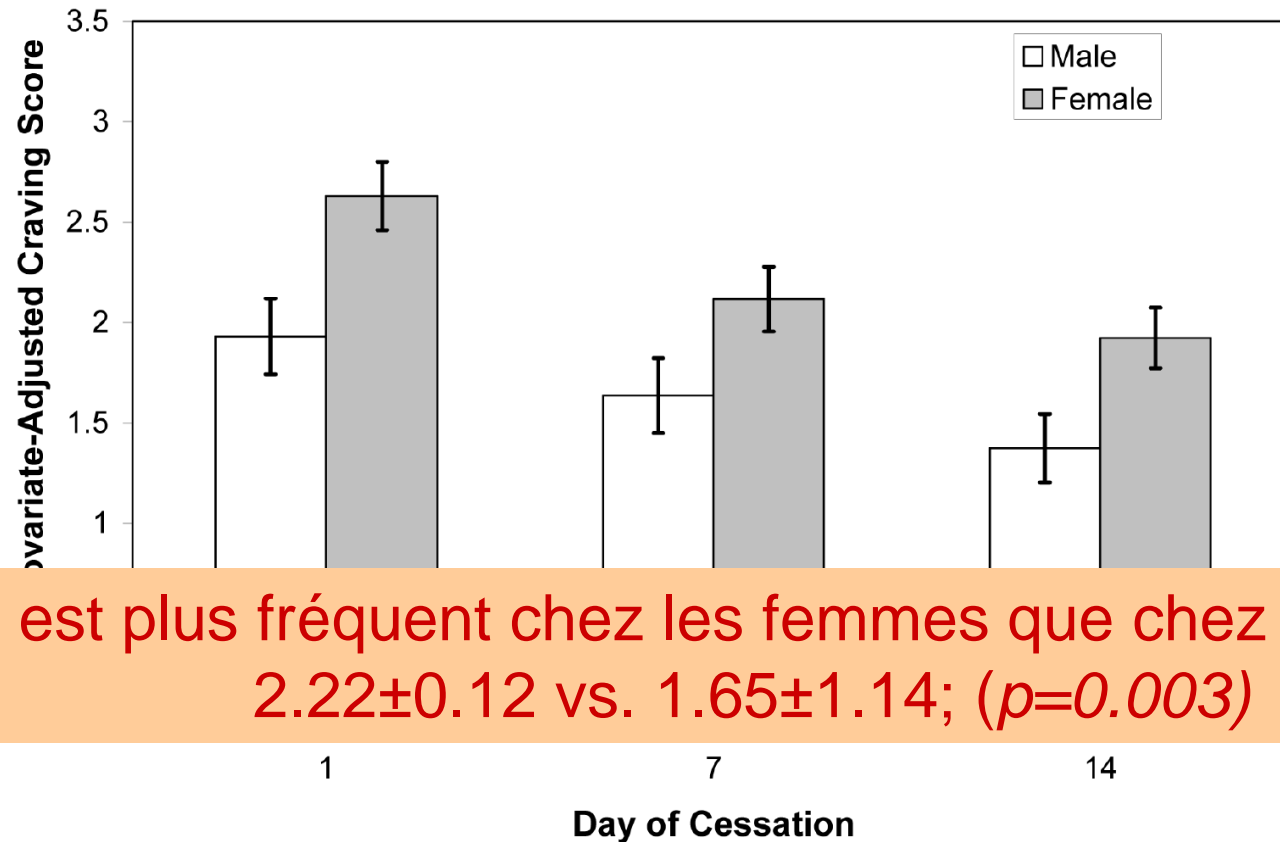
Afsset INSERM 2008

Nicotine Withdrawal and Craving in Adolescents: Effects of Sex and Hormonal Contraceptive Use

Arrêt de 14 jours et suivi

Evaluation randomisée double-aveugle « patchs de nicotine »

43 ♂ et 57 ♀ (13 à 18 ans) fumant depuis > 6 mois et souhaitant arrêter



Le Manque est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes
 2.22 ± 0.12 vs. 1.65 ± 1.14 ; ($p=0.003$)

Sex-based and hormonal contraception effects on nicotine metabolism among adolescent smokers

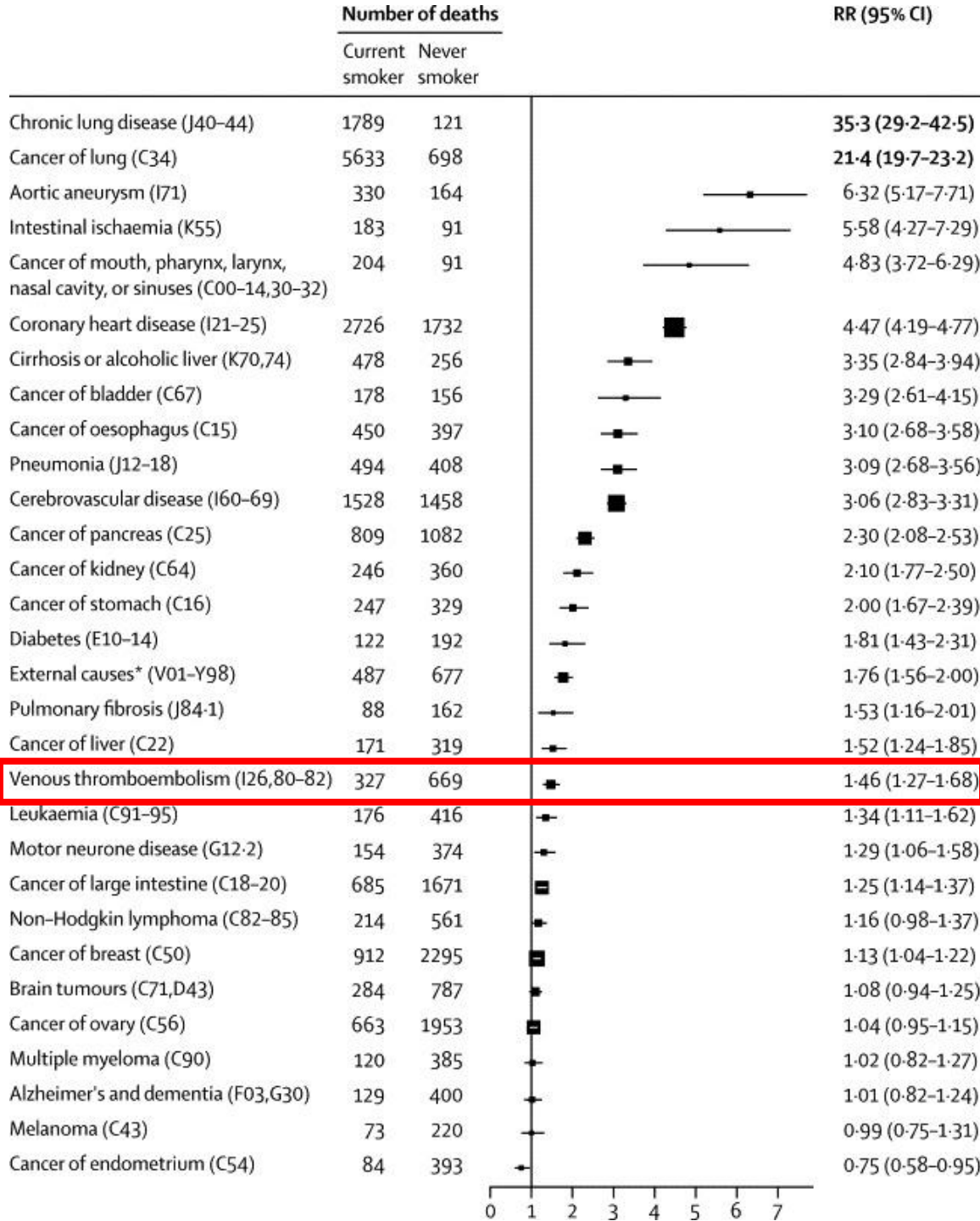
N=120 (dont 36 ♀)

La Contraception Orale accélère le métabolisme de la nicotine
(*induction CYP450 2A6*)

Trans3'-hydroxycotinine (3HC) => Cotinine

- ❖ Associé à plus grande dépendance à la nicotine :
↑ Fréquence cigarettes et Urgence de la prise matinale
- ❖ Plus rapide chez les filles (*3HC 45 ng/ml*)
vs garçons (*3HC 35 ng/ml*) $p=0.02$
- ❖ Ratio 3HC/cotinine plus élevé si CO (*0.47 vs 0.28*) $p<0.0001$

21st century hazards of smoking and stopping benefits : a prospective study of one million women in UK



Pirie et al, Lancet 2013

Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA) study of risk factors for venous thrombosis

- Etude cas–contrôles
- 3989 patients TVP / 4900 contrôles (tabac=0)
 - RR 1.4 (95% CI, 1.3–1.6) chez fumeurs
 - RR 1.2 (95% CI, 1.1–1.4) chez ex-fumeurs
 - RR 4.3 (95% CI, 3.0–7.1) chez gros fumeurs (≥ 20 pqts.année)
- Femmes **Avec Tabac + CO** vs **Sans Tabac ni CO**
 - OR 8.8** (95%CI 5.73-13.49)

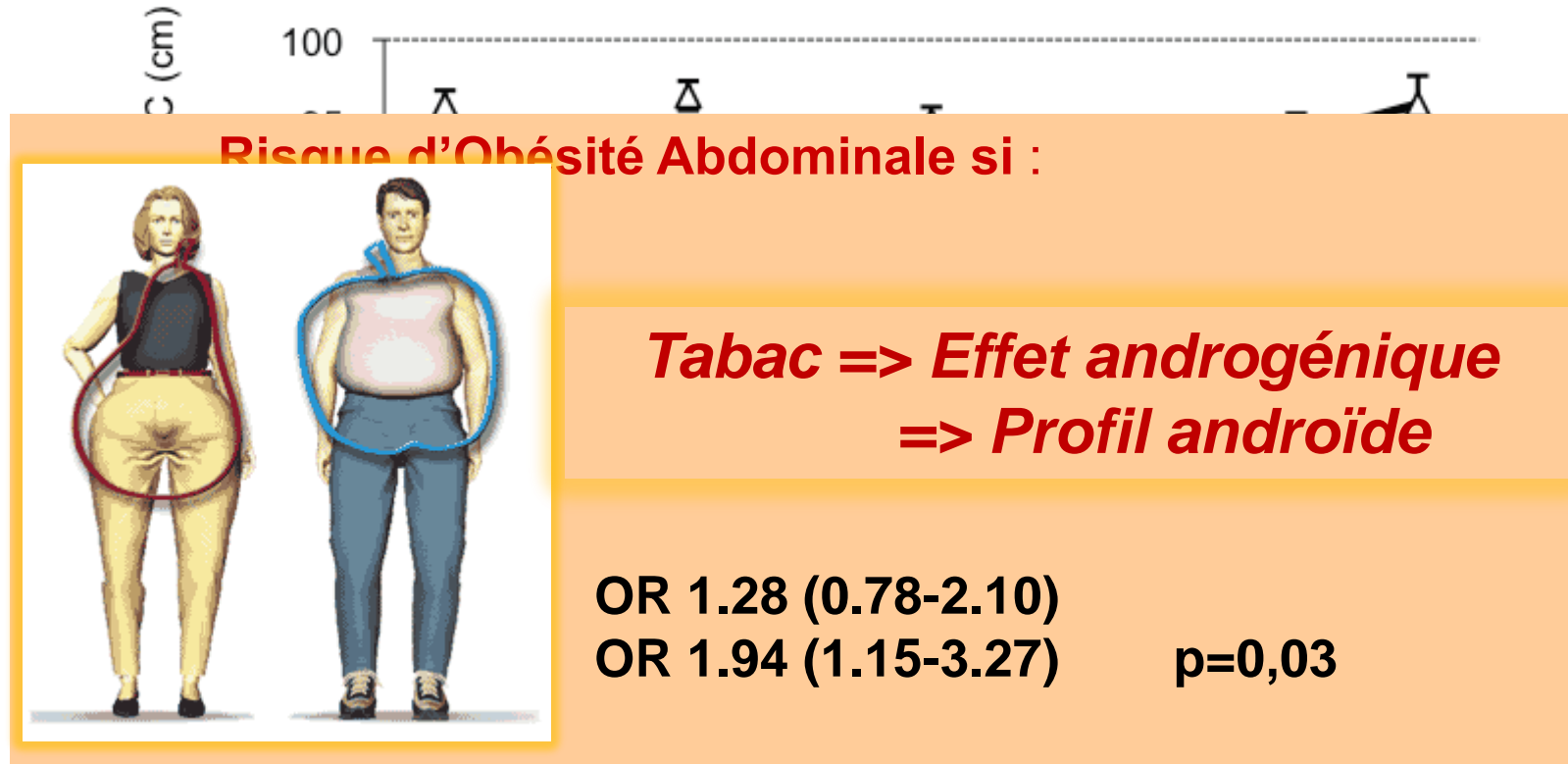
Contraception et femmes à risque : synergie

Risk Factor	Risk Estimate	Risk Estimate in Combination With COCs
Factor V Leiden heterozygote	4–8 times ^{16,86}	28–35 times ¹⁶
Prothrombin G20210A heterozygote	2–3 times ³⁶	16 times ⁸⁷
Travel	2–4 times ^{55,88}	14–20 times ^{52,89}
Trauma/surgery	2–5 times ^{90–92}	5–12.5 times ⁹³
Obesity	1.7–2.4 times ⁶⁰	10–24 times ^{60,94}
Smoking	1.4–3.3 times ^{61,95,96}	8.8 times ⁶¹

Multiple Environmental and Genetic Assessment (MEGA) study of risk factors for venous thrombosis

	FII 20210A	Patients	Control subjects	OR ^a (CI95)
Never	no	1,238	1,517	1
Former	no	1,039	1,111	1.21 (1.06–1.37)
Current	no	1,269	1,168	1.41 (1.25–1.60)
Never	yes	81	16	3.17 (1.94–5.18)
Former	yes	52	11	3.01 (1.60–5.68)
Current	yes	60	5	6.06 (2.67–13.76)

Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey



N=6 123 Caucasiens (Lausanne) (35 à 75 ans)

Fumeurs : Femmes 24% et Hommes 29%

Clair et al. BMC Public Health 2011

Fraction attribuable et mortalité des cancers dues au tabagisme en France

	Fraction attribuable au tabac (%)	Nombre de décès par cancers liés au tabac chez les femmes
Cavité buccale	17 %	70
Pharynx	44 %	136
Œsophage	34 %	242
Larynx	65 %	98
Trachée, bronches, poumons	69 %	4 355
Foie	17 %	329
Pancréas	17 %	681
Estomac	14 %	240
Reins	12 %	156
Col de l'utérus*	23 %	355
Vessie	39 %	446

Femme, Cancer et Tabac...

Cancer du Poumon : 2^{ème} rang après le cancer du sein

Incidence 3,6/100 000 (1980) => 12,1/100 000 (2010)

Afsset INSERM 2008

Cancer du Col de l'Utérus :

Synergie tabac et infection papillomavirus 16 et 18

Risque de lésion x14 et charge virale x 27

Gunnel & al 2006

Cancer de l'Ovaire : Effet protecteur de la CO

(HR, 0.55; 95% CI, 0.41–0.75)

Tabac?

Tsilidis & al 2011

Cancer du Sein :

Tabagisme passif RR = 1,90 (IC 95 % [1,53-2,37])

Tabagisme actif RR = 2,08 (IC 95 % [1,44-3,01])

Afsset INSERM 2008

Cancer et... Thrombose : la Double Peine!

Check-list d'évaluation des FDR de MTEV avant toute prescription de COP

1/ Antécédents PERSONNEL de TVP (y compris territoires inhabituels) et ou EP (avec ou sans facteur déclenchant), CI DEFINITIVE

2/ THROMBOPHILIE symptomatique et asymptomatique, CI DEFINITIVE

3/ Antécédents FAMILIAUX direct documentés de TVP et ou EP en spécifiant le mode de survenue avec facteur déclenchant ou sans, CI RELATIVE forte

Association d'au moins 2 FDR (HAS niveau de preuve 3):

âge > 35 ans, tabagisme , obésité,

ATCD migraine sans signe neurologique focal

Présence d'1 FDR : migraine avec signe neuro focal, HTA, diabète avec complications vasculaires, dyslipidémie (HAS niveau de preuve 3)

Conclusions



Maladies Cardio^{res} 1^{ère} cause de mortalité des femmes

3,7% des décès (IDM<50 ans) en 1995 => 11,6% en 2011

85% des femmes ayant un IDM fument



Pilule oestroprogestative associée à un risque de MTEV

Pilule progestative : non majoration du risque de MTEV



Pilule OP et MTEV : 1/10 000 => 5/10 000 pts.année

Tabac + Pilule = mélange prothrombotique (synergie)

Multifactoriel++ gène, âge, modes de vie... : 1/1500 => 1/200



Pilule + Chocolat ... ↓ 37% du risque CV

↓ 30% du risque d'AVC

↓ Stress

