

# Contraception chez la patiente migraineuse

## Contraception in migrainous patient

L. Maitrot-Mantelet\*, G. Plu-Bureau\*

La migraine est une affection fréquente à prépondérance féminine dont les liens avec les hormones stéroïdes sexuelles sont incontestables.

Avant toute prescription d'une contraception hormonale, il faut systématiquement rechercher l'existence de migraines à l'interrogatoire. Il est indispensable de savoir distinguer les migraines des céphalées de tension et préciser le type de migraine (simple ou avec aura).

La prescription d'une contraception chez la femme migraineuse pose 2 grandes questions :

- quelle est l'influence de la contraception hormonale sur l'évolution de la migraine ?
- quels sont les risques chez les femmes migraineuses qui utilisent ces traitements ?

## Méthodes contraceptives disponibles en France

Nous disposons, d'une part, des contraceptions hormonales, qui regroupent la contraception estroprogestative (COP) et la contraception progestative seule et, d'autre part, les contraceptions non hormonales, avec essentiellement les dispositifs intra-utérins (DIU).

### Contraceptions hormonales

#### ◆ Contraceptions combinées disponibles

Les COP contiennent 2 types d'hormones : une molécule d'estrogène et un progestatif. La molécule d'estrogène est dans la majorité des pilules la même depuis plus de 50 ans, l'éthinyl-estradiol (EE). Les doses d'EE ont nettement diminué depuis une cinquantaine d'années et varient actuellement entre 40 et 15 µg (*tableau I*). Deux contraceptions combinées contenant de l'estradiol sont actuelle-

ment disponibles : l'une, quadriphasique, contient du valérate d'estradiol à la dose de 1 à 3 mg et est associée au diénogest ; l'autre est monophasique et contient 1,5 mg d'estradiol en association avec l'acétate de nomégestrol.

Les molécules progestatives contenues dans les COP sont le plus souvent des dérivés de la testostérone, classés en générations en fonction de leur date de mise sur le marché (*tableau I*). Des contraceptifs oraux contenant des molécules progestatives non dérivées de la testostérone sont aussi disponibles depuis moins longtemps, notamment la drospirénone, l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone, l'acétate de nomégestrol. Ces produits n'ont pas de propriétés androgéniques et sont, pour certains, antiandrogènes (drospirénone, acétate de cyprotérone).

Enfin, il existe des voies d'administration non orales pour cette contraception combinée : la voie vaginale, délivrant, par jour, 15 µg d'EE et 120 µg d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel, et la voie transdermique, délivrant quotidiennement 30 µg d'EE et 200 µg de norelgestromine, métabolite actif du norgestimate.

#### ◆ Contraceptions progestatives seules

Elles peuvent être administrées selon plusieurs voies. La contraception dite "microprogestative" par voie orale est disponible sous 2 formes (*tableau II, p. 316*). Il s'agit du lévonorgestrel à petites doses et du désogestrel. Globalement, la tolérance clinique de cette catégorie de contraceptif semble identique quelle que soit la molécule utilisée. Leur principal inconvénient est un moins bon contrôle utérin par rapport aux COP, pouvant occasionner des *spottings*. La contraception par implant est mise en place au niveau sous-cutané de la face interne du bras. Son efficacité dure 3 ans. En France, seul l'implant contenant de l'étonogestrel est disponible. L'avantage de cette voie d'administration est, bien sûr, son obser-

\* Unité de gynécologie endocrinienne, hôpital Port-Royal, Paris.

# Points forts<sup>+</sup>

- » Avant toute prescription d'une contraception hormonale, il est indispensable d'interroger les femmes sur l'existence de migraines ainsi que leur type (sans ou avec aura).
- » L'impact des contraceptions hormonales sur la maladie migraineuse est variable et non forcément prédictible ; il est soumis à des variations interindividuelles.
- » La migraine sans aura, sans facteur de risque artériel associé, n'est pas une contre-indication à la prescription d'une contraception estroprogestative (COP) chez la femme de moins de 35 ans.
- » La migraine avec aura est une contre-indication absolue à l'utilisation d'une COP, en raison du risque accru d'AVC ischémique. Les contraceptions progestatives ou non hormonales sont autorisées dans ce contexte. Les signes d'appel qui nécessitent l'arrêt de la COP sont l'augmentation de la fréquence des crises migraineuses, l'augmentation de l'intensité des crises ou l'apparition d'une aura.

## Mots-clés

Contraception estroprogestative  
 Contraception progestative  
 Migraine  
 Aura  
 Accident vasculaire cérébral ischémique

**Tableau I.** Contraceptions estroprogestatives disponibles en France en 2019.

Génération de progestatif	Doses EE (mg)	Doses de progestatif	Nom commercial
2 <sup>e</sup> génération	30/40	Lévonorgestrel (0,150-0,200 mg)	Adepal <sup>®</sup> , Pacilia <sup>®</sup>
	30/40/30	Lévonorgestrel (0,05-0,075-0,125 mg)	Trinordiol <sup>®</sup> , Daily Evanecia <sup>®</sup>
	30	Lévonorgestrel (0,150 mg)	Minidril <sup>®</sup> , Ludéal <sup>®</sup> , Lovapharm <sup>®</sup> , Optidril <sup>®</sup> , Milevoni <sup>®</sup> 30
	20	Lévonorgestrel (0,100 mg)	Leeloo <sup>®</sup> , Lovavulo <sup>®</sup> , Optilova <sup>®</sup> , Milevoni <sup>®</sup> 20, Lolistrel <sup>®</sup>
3 <sup>e</sup> génération	30/40/30	Gestodène (0,05-0,07-0,1 mg)	Perleane <sup>®</sup>
	35	Norgestimate (0,18-0,215-0,25 mg)	Triafemi <sup>®</sup>
	35	Norgestimate (0,25 mg)	Femi <sup>®</sup> , Optikinzy <sup>®</sup>
	30	Désogestrel (0,150 mg)	Varnoline <sup>®</sup> , Cycleane <sup>®</sup> 30, Désobel <sup>®</sup> 30
	30	Gestodène (0,075 mg)	Minulet <sup>®</sup> , Carlin <sup>®</sup> 30
	20	Désogestrel (0,150 mg)	Cycleane <sup>®</sup> 20, Mercilon <sup>®</sup> , Désobel <sup>®</sup> 20
	20	Gestodène (0,075 mg)	Harmonet <sup>®</sup> , Méliane <sup>®</sup> , Carlin <sup>®</sup> 20
	15	Gestodène (0,06 mg)	Mélodia <sup>®</sup> , Minesse <sup>®</sup>
Autres progestatifs	30	Drospirénone (3 mg)	Jasmine <sup>®</sup> , Drospibel <sup>®</sup> 30, Convuline <sup>®</sup>
	20	Drospirénone (3 mg) (21 jours sur 28) Drospirénone (3 mg) (24 jours sur 28)	Jasminelle <sup>®</sup> , Yaz <sup>®</sup> , Drospibel <sup>®</sup> 20 Belanette <sup>®</sup> , Izeane <sup>®</sup>
	30	Acétate de chlormadinone (2 mg)	Belara <sup>®</sup> , Belara <sup>®</sup> continu
	35	Acétate de cyprotérone (2 mg)	Diane <sup>®</sup> , Minerva <sup>®</sup> , Lumalia <sup>®</sup> , Holgyéme <sup>®</sup> , Evepar <sup>®</sup>
	30	Dienogest (2 mg)	Misofa <sup>®</sup> , Oedien <sup>®</sup>
	Autres types	Estradiol	2 cps : 3 mg de valérate d'estradiol (VE) 5 cps : 2 mg de VE + 2 mg de diénogest 17 cps : 2 mg de VE et 3 mg de diénogest 2 cps : 1 mg de VE 2 comprimés blancs de placebo
Estradiol		1,5 mg d'estradiol + 2,5 mg d'acétate de nomégestrol	Zoely <sup>®</sup>

vance optimale. La tolérance clinique est identique à celle de la contraception orale microprogestative. La contraception par DIU hormonal délivre directement en intra-utérin de faibles doses de lévonorgestrel exerçant une action locale au niveau de l'endomètre et de la glaire cervicale. Il existe 3 types de DIU, selon la taille de l'utérus ([tableau II, p. 316](#)). L'efficacité est de 3 à 5 ans en fonction du type de DIU. La tolérance clinique est habituellement bonne. La contraception injectable par voie intramusculaire délivre de l'acétate de

médroxyprogestérone. Elle est très rarement utilisée en France, du fait d'importants effets indésirables métaboliques et vasculaires principalement. La contraception dite "macroprogestative" par voie orale n'a pas d'autorisation de mise sur le marché. Les molécules, telles que les dérivés prégnanes ou norprégnanes, sont utilisées hors AMM par certaines équipes, chez des femmes souffrant de pathologies particulières, notamment veineuses ou hormonodépendantes, en raison de leur action antigonadotrope ([tableau III](#)).

## Highlights

- » Before any prescription of hormonal contraception, it is essential to question women about the existence of migraine and their type (with or without aura).
- » The impact of hormonal contraceptives on migraine is variable and not necessarily predictable.
- » Migraine without aura, without associated arterial risk factor, is not a contraindication to the prescription of a combined hormonal contraceptive (CHC) in women under 35 years.
- » Migraine with aura is an absolute contraindication to the use of CHC because of the increased risk of ischemic stroke. Progestin-only contraceptive or non-hormonal contraception are allowed.
- » Increase in the frequency of migraine attacks, increase in the intensity of seizures or appearance of aura under CHC require the cessation of this type of contraception.

## Keywords

Combined oral contraceptive  
 Progestin-only contraceptive  
 Migraine  
 Aura  
 Ischemic stroke

**Tableau II.** Contraceptions microprogestatives disponibles en France en 2019.

Voie d'administration	DCI	Nom commercial	Dose
Orale	Lévonorgestrel	Microval®	cp 0,030 mg
Orale	Désogestrel	Cérazette® Antigone® Désopop® Clareal® Gé Optimizette®	cp 0,075 mg
Implant sous-cutané	Étonogestrel	Nexplanon®	Taux de libération : 25 à 70 µg/24 h (variable selon le délai depuis la pose)
Dispositif intra-utérin	Lévonorgestrel	Mirena® Kyleena® Jaydess®	Taux de libération : 20 µg/24 h 17,5 µg/24 h 14 µg/24 h

**Tableau III.** Contraceptions macroprogestatives disponibles en France en 2019.

Classes thérapeutiques	Molécules	Nom commercial	Doses employées par jour pour obtenir un effet antigonadotrope
Prégnane	Acétate de chlormadinone	Luteran®	10 mg
	Médrogestone	Colprone®	10 mg
	Acétate de cyprotérone	Androcur®	50 mg
Norprégnane	Acétate de noméggestrol	Lutényl®	5 mg
	Proméggestone	Surgestone®	0,5 mg

## Contraceptions non hormonales

### ◆ Contraceptions mécaniques

Les DIU ont évolué. Il existe différents modes d'inserteur, souple ou rigide. De nouvelles tailles et formes de DIU permettent de s'adapter aux différentes tailles et formes d'utérus. Il est relativement facile de poser un DIU chez les femmes nullipares. L'OMS et les autorités de santé françaises autorisent en effet cette contraception chez les femmes nullipares n'ayant pas de sur-risque d'infection génitale.

### ◆ Contraception définitive

Actuellement, la seule technique disponible est la ligature de trompe classique réalisée par voie coelioscopique. Cette méthode fait l'objet d'une réglementation stricte imposant un délai de réflexion médical de 4 mois, en raison de son caractère irréversible. N'oublions pas que la contraception définitive masculine (vasectomie) peut également être une option pour les couples stables, lorsqu'il existe une contre-indication anesthésique chez la femme.

### ◆ Méthodes de barrière

Sous cette appellation, l'OMS regroupe un certain nombre de méthodes contraceptives dont l'effi-

cacité est nettement moins bonne que celle des méthodes précédemment décrites. Il s'agit du préservatif masculin et féminin, des spermicides, du diaphragme et de la cape cervicale.

## Quelle est l'influence de la contraception hormonale sur la maladie migraineuse ?

L'utilisation d'une COP peut aggraver, améliorer ou ne pas modifier une maladie migraineuse [1]. Par ailleurs, des crises migraineuses peuvent apparaître de novo sous COP. L'ensemble des études montre des résultats très variables qu'il est difficile de synthétiser, compte tenu des différences dans l'évaluation des différents contraceptifs utilisés par les femmes au cours de leur vie et des différences méthodologiques de ces études [2]. Il ressort cependant que l'apparition de migraines sous contraceptif a lieu le plus souvent dès les premiers cycles. Le risque de survenue de céphalées sous COP serait accru en cas d'antécédents personnels ou familiaux de migraine et augmenterait avec l'âge. Le climat hormonal de la pilule semble fondamental. Enfin, la semaine d'arrêt de la pilule est une période propice à la survenue des migraines en raison de la chute brutale des taux plasmatiques d'estrogène. L'étude qui analyse le plus grand nombre de femmes est une étude norvégienne transversale (*Heat-Hunt Study*) [3]. Ses résultats montrent une association significative entre les migraines et l'utilisation de COP quel que soit le type de COP.

Concernant l'impact de la contraception microprogestative par voie orale, aucune association significative n'a été mise en évidence entre son utilisation et le risque de migraine dans la *Head-Hunt Study*. Cependant, la puissance de l'étude est trop faible pour pouvoir conclure sur ce point. Une méta-analyse récente de 4 études observationnelles montre une diminution modeste mais significative du nombre mensuel, de la durée et de l'intensité des crises migraineuses, ainsi qu'une diminution de l'utilisation de triptans liée à la prise de désogestrel [4]. L'une des études incluses dans cette méta-analyse est une étude prospective italienne [5] évaluant l'impact d'une contraception microprogestative par voie orale contenant du désogestrel chez des patientes migraineuses avec aura séparées en 2 groupes : anciennes utilisatrices de COP et patientes n'ayant jamais utilisé

de COP auparavant. Dans cette étude, la durée du principal signe neurologique (aura visuelle) et la durée totale des auras ont significativement diminué tout au long de l'étude, et significativement chez les patientes dont le début des crises migraineuses était survenu lors de l'utilisation d'une COP.

Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet des macroprogestatifs prescrits hors AMM en France en contraception.

Récemment, un consensus européen [6] a été publié, analysant l'ensemble des données de la littérature concernant l'effet des thérapeutiques hormonales exogènes sur la maladie migraineuse chez les femmes en âge de procréer. Les études, de faible niveau de preuve, ne permettent pas de proposer des recommandations de prescription.

## Quel est le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les femmes migraineuses qui utilisent une contraception hormonale ?

La survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique chez la femme jeune est un événement rare (6 à 20 cas pour 100 000 années-femmes chez les femmes de moins de 35 ans), mais suffisamment grave pour ne pas être pris en compte lors de la prescription d'une COP chez les femmes présentant des facteurs de risque artériels tels que la migraine. Si l'incidence des AVC ischémiques augmente avec l'âge, l'incidence des AVC ischémiques hospitalisés en France chez les femmes de moins de 65 ans est de 21,9 cas pour 100 000 femmes [7].

### Contraception hormonale et risque d'AVC ischémique

Les résultats d'une méta-analyse publiée en 2013 [8], incluant les études épidémiologiques effectuées après diminution des dosages en éthinyl-estradiol et généralisation des COP de troisième génération, montrent un doublement du risque d'AVC ischémique chez les utilisatrices de COP (RR = 1,8 ; IC<sub>95</sub> : 1,2-2,8). Dans cette méta-analyse, lorsque le type de progestatif est pris en compte, le risque d'AVC ischémique est plus élevé avec les COP de première génération, comparativement

aux non-utilisatrices, qu'avec celles de deuxième ou de troisième génération. Ces résultats diffèrent de ceux de la méta-analyse Cochrane en réseau publiée en 2015, qui ne semble pas établir de lien avec le type de progestatif mais qui retrouve plutôt une association significative entre les doses élevées d'éthinyl-estradiol et la survenue d'un AVC ischémique [9]. Très peu de données ont été publiées concernant la voie d'administration non orale des COP, ce qui ne permet pas de conclure [10]. Enfin, il n'existe pas d'étude épidémiologique de grande puissance ayant évalué le risque des COP contenant de l'estradiol.

L'analyse de l'ensemble des études épidémiologiques évaluant l'association contraception progestative seule et risque d'AVC ischémique ne montre aucune augmentation de ce risque liée à l'utilisation de ce type de contraception, quelle que soit la voie d'utilisation (orale, intra-utérine, sous-cutanée ou intramusculaire) [11].

### Migraine, contraception et risque d'AVC ischémique

Les migraines augmentent le risque d'AVC ischémique, surtout chez les femmes souffrant de migraines avec aura (RR = 2,16 ; IC<sub>95</sub> : 1,53-3,03) [12]. Un consensus européen publié récemment [13] a réanalysé l'ensemble des données de la

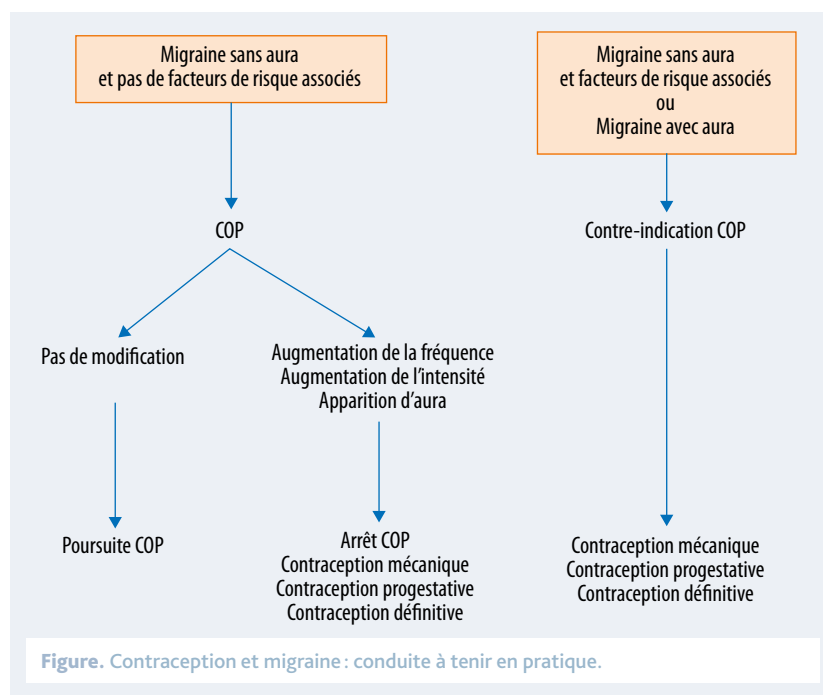


Figure. Contraception et migraine : conduite à tenir en pratique.

littérature concernant le risque d'AVC ischémique chez les utilisatrices de COP et retrouve un risque 6 fois plus important en cas d'aura. En effet, le risque absolu d'AVC ischémique chez les femmes ayant des migraines avec aura et utilisant une COP est estimé à 36,9 pour 100 000 alors qu'il est de 5,9 pour 100 000 chez les femmes ayant des migraines sans aura et utilisant une COP. Ce risque est de l'ordre de 34 si la patiente fume [14]. Il existe donc une synergie des facteurs de risque artériels chez la patiente migraineuse.

## Contraception et migraine : en pratique

Avant la prescription d'une contraception hormonale, l'existence de migraines et leur type doivent faire partie de l'interrogatoire systématique.

Dans ce contexte, il faut distinguer les migraines classiques, avec ou sans aura, des céphalées de tension.

Il est par ailleurs indispensable d'identifier et d'évaluer les autres facteurs de risque vasculaire artériel

(présence d'une hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie, surpoids, diabète, âge supérieur à 35 ans, antécédent familial).

➤ Si la migraine est sans aura, sans facteur de risque vasculaire associé, une COP est autorisée avec une surveillance clinique rapprochée. Sous pilule, les signes d'appel qui nécessitent un bilan ou l'arrêt de la COP sont l'augmentation de la fréquence des crises migraineuses, l'augmentation de l'intensité des crises ou l'apparition d'une aura. Ces 3 symptômes imposent le remplacement de la contraception par une contraception mécanique ou progestative seule (figure, p. 317).

➤ Si la migraine est sans aura mais qu'il existe des facteurs de risque vasculaire, il faut si possible les traiter. S'il est impossible de corriger les facteurs de risque ou que la femme est âgée de plus de 35 ans, les COP sont contre-indiquées [14]. L'utilisation des contraceptions progestatives ou des contraceptions mécaniques est toujours autorisée.

➤ Si la migraine s'accompagne d'une aura, la COP est contre-indiquée quel que soit l'âge de la femme, d'après l'OMS [15]. Les contraceptions progestatives ou non hormonales sont possibles. ■

L. Maitrot-Mantelet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

G. Plu-Bureau n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

- MacGregor EA. Migraine and use of combined hormonal contraceptives: a clinical review. *J Fam Plann reprod Health Care* 2007;33:159-69.
- Loder EW et al. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:636-49.
- Aegidius KL et al. Oral contraceptives and increased headache prevalence. The Head-Hunt study. *Neurology* 2006;66:349-53.
- Warhurst S et al. Effectiveness of the progestin-only pill for migraine treatment in women: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2018;38(4):754-64.
- Nappi RE et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: a prospective diary-based pilot study. *Contraception* 2011;83:223-8.
- Sacco S et al. Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain* 2018;19(1):76.
- Lecoffre C et al. L'accident vasculaire cérébral en France: patientes hospitalisées pour AVC en 2014 et évolution 2008-2014. *BEH* 2017;(5):84-94.
- Plu-Bureau G et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: An epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:35-45.
- Roach RE et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD011054.
- Lidegaard O et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366(24):2257-66.
- Chakhtoura Z et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1059-62.
- Schurks M et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
- Sacco S et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain* 2017;18(1):108.
- Chang CL et al. Migraine and stroke in young women: case-control study. *BMJ* 1999;318:13-8.
- World Health Organization Medical eligibility criteria for contraceptive use (5th edition). Genève: WHO, 2015.