

# Contraception chez la femme migraineuse

## *Contraception in migrainous women*

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

La migraine est une affection fréquente à prépondérance féminine qu'il faut systématiquement rechercher à l'interrogatoire avant la prescription d'une contraception hormonale. Il faut savoir distinguer les migraines des simples céphalées de tension et préciser le type de migraine (avec ou sans aura). Les migraines cataméniales, qui surviennent uniquement au moment des règles et qui correspondent à une entité particulière, doivent également être identifiées. L'évaluation du risque de migraine associé à l'utilisation d'une contraception hormonale est fondamentale et pose en pratique clinique 2 grandes questions :

- quelle est l'influence de la contraception hormonale sur l'évolution des crises migraineuses ?
- quel est le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique chez les femmes migraineuses qui utilisent une contraception hormonale ? Doit-elle être contre-indiquée de façon absolue chez certaines femmes ?

## Méthodes contraceptives disponibles en France

On distingue, d'une part, les contraceptions hormonales qui regroupent la contraception estroprogestative (COP) et la contraception progestative seule, et, d'autre part, les contraceptions non hormonales.

### Contraceptions hormonales

#### ◆ Contraceptions combinées disponibles

Les COP contiennent 2 types d'hormones : 1 œstrogène et 1 progestatif. La molécule d'œstrogène est dans la majorité des pilules la même depuis plus de 50 ans (éthinyloestradiol [EE]). Les doses actuellement utilisées varient entre 50 et 15 µg d'EE (*tableau I, p. 58*). Toutefois, 2 contraceptions combinées contenant de l'œstradiol sont actuellement disponibles : l'une, quadriphasique, contient de l'œstradiol à la dose de 1 à 3 mg et est associée au diénogest, et

l'autre monophasique contient 1,5 mg d'œstradiol 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 génération (première, deuxième et troisième générations) en fonction de leur date de mise sur le marché (*tableau I, p. 58*). Des contraceptifs oraux contenant des molécules progestatives non dérivées de la testostérone sont aussi disponibles de façon plus récente, notamment la drospirénone, l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone et l'acétate de nomégestrol. Ces produits n'ont pas de propriétés androgéniques et sont pour certains antiandrogènes (drospirénone et acétate de cyprotérone). Le diénogest est dérivé de la testostérone, mais il a perdu, du fait de sa structure moléculaire, son activité androgénique. Enfin, il existe des voies d'administration non orales de cette contraception combinée : la voie vaginale délivre 20 µg/j d'EE et 150 µg/j d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel (Nuvaring®), et la voie transdermique délivre 20 µg/j d'EE et 150 µg/j de norelgestromine, métabolite actif du norgestimate (Evra®).

#### ◆ Contraceptions progestatives seules

**Contraception dite microprogestative par voie orale**  
Deux contraceptions sont à notre disposition (*tableau II, p. 59*) : le lévonorgestrel à petites doses (Microval®) et le désogestrel (Cerazette® et ses génériques). Globalement, la tolérance clinique de cette catégorie de contraceptif semble identique quelle que soit la molécule utilisée. Leur principal inconvénient est un moindre contrôle utérin par rapport aux COP.

#### Contraception par implant

Elle est mise en place au niveau sous-cutané de la face interne du bras et est efficace pendant 3 ans. En France, seul l'implant contenant de l'étonogestrel (Nexplanon®) est disponible. L'avantage de cette voie d'administration est en théorie son observance optimale. La tolérance clinique est identique à la contraception orale microprogestative.

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

## Mots-clés

Contraception  
estroprogestative

Contraception  
progestative

Migraine

Aura

Accident vasculaire  
cérébral ischémique

## 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 sur leur type (avec ou sans aura, ou cataméniale).
- » 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.
- » La migraine sans aura, sans facteur de risque artériel associé, n'est pas une contre-indication à la prescription d'une COP chez la femme de moins de 35 ans.
- » 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.
- » En cas de migraines cataménales, la contraception hormonale sans phase d'arrêt peut s'avérer très utile dans le cadre d'une stratégie préventive spécifique des crises cataménales pures.

### Highlights

- » Before prescribing hormonal contraception, it is essential to ask women for presence of migraines and their types (with or without aura or menstrual).
- » Migraine with aura is a definitive contra-indication of COP use because increased ischemic stroke risk. In this context, progestin-only contraception or non-hormonal contraception could be use.
- » Migraine without aura and without arterial risk factor is not a contra-indication to COP use for women under 35 years.
- » The warning signs that require modification or cessation of COP use are increased frequency or intensity of migraine, or the onset of an aura.
- » For the management of menstrual migraine, COP could be use, particularly if the hormone-free interval is shortened or eliminated.

### Keywords

Combined hormonal  
contraceptives

Progestin only-contraception

Migraine

Aura

Ischemic stroke

**Tableau I.** Contraceptions estroprogestatives disponibles en France en 2015.

#### Pilules contenant un progestatif de 1<sup>re</sup> génération

Triella®	Triphasique	Éthinylestradiol 35 µg + norethistérone 0,5-0,75-1 mg
----------	-------------	---

#### Pilules contraceptives dites normodosées de 2<sup>e</sup> génération

Stédiril®	Monophasique	Éthinylestradiol 50 µg + norgestrel 0,5 mg
-----------	--------------	--

#### Pilules contenant un progestatif de 2<sup>e</sup> génération

Minidril® Ludeal® Zikiale® Optidril®	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + lévonorgestrel 150 µg  En association avec 7 comprimés placebo pour prise en continu
Leeloo® Lovavulo® Optilova®	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + lévonorgestrel 100 µg  En association avec 7 comprimés placebo pour prise en continu
Adepal® Pacilia®	Biphasique	Éthinylestradiol 30-40 µg + lévonorgestrel 150-200 µg
Trinordiol® Daily® Amarance® Evanecia®	Triphasique	Éthinylestradiol 30-40 µg + lévonorgestrel 50-75-125 µg

#### Pilules contenant un progestatif de 3<sup>e</sup> génération

Effiprev®	Monophasique	Éthinylestradiol 35 µg + norgestimate 250 µg
Cycleane® 30 Varnoline® Desobel Gé® 30	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + désogestrel 150 µg
Varnoline Continu®	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + désogestrel 150 µg (= 21 comprimés avec l'association et 7 comprimés placebo, pour prise en continu)
Carlin® 30 Efezial® 30 Felixita® 30 Minulet®	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + gestodène 75 µg
Carlin® 20 Efezial® 20 Felixita® 20 Harmonet® Meliane®	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + gestodène 75 µg
Cycleane® 20 Mercilon® Desobel Gé® 20	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + désogestrel 150 µg
Melodia® Minesse®	Monophasique	Éthinylestradiol 15 µg + gestodène 60 µg (= 24 comprimés avec l'association et 4 comprimés placebo, pour prise en continu)
Triafemi®	Triphasique	Éthinylestradiol 35 µg + norgestimate 180-215-250 µg
Tri-Minulet® Perleane®	Triphasique	Éthinylestradiol 30-40 µg + gestodène 50-70-100 µg

**Pilules contenant un progestatif d'autres générations (NR)**

Belara®	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + Chlormadinone 2 mg
Jasmine® Convuline® Drospibel® 30	Monophasique	Éthinylestradiol 30 µg + drospirénone 3 mg
Jasminelle® Belanette® Drospibel® 20	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + drospirénone 3 mg
Jasminelle Continu®	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + drospirénone 3 mg Prise continue : 21 comprimés actifs + 7 comprimés placebo
Yaz®	Monophasique	Éthinylestradiol 20 µg + drospirénone 3 mg Prise continue : 24 comprimés actifs + 4 comprimés placebo

**Contraceptions utilisées par d'autres voies d'administration (NR)**

Evra®	Patch	3 patchs à changer tous les 7 jours Éthinylestradiol 750 µg + norelgestromine 6 mg
Nuvaring®	Anneau vaginal	Éthinylestradiol 2,7 mg + étonogestrel 11,7 mg

**Pilules contenant de l'estradiol (NR)**

Qlaira®	Quadrphasique	2 comprimés : 3 mg de valérate d'estradiol (VE) 5 comprimés : 2 mg de VE + 2 mg de diénogest 17 comprimés : 2 mg de VE et 3 mg de diénogest 2 comprimés : 1 mg de VE 2 comprimés blancs de placebo
Zoely®	Monophasique	Estradiol 1,5 mg + acétate de nomégestrol 2,5 mg

**Traitement anti-acnéique contenant de l'acétate de cyprotérone\***

Diane® Evepar® Holgyeme® Lumalia® Minerva®	Monophasique	Éthinylestradiol 35 µg + acétate de cyprotérone 2 mg
--	--------------	--

\* Pas d'AMM contraception mais traitement anti-acnéique. NR : non remboursées.

**Tableau II.** Contraceptions microprogestatives disponibles en France en 2015.

Voie d'administration	DCI	Nom commercial	Dose
Orale	Lévonorgestrel	Microval®	cp 0,030 mg
Orale	Désogestrel	Cerazette® Antigone® Desopop® Claréal® Gé Diamilla®	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® Jaydess®	Taux de libération : 20 µg/24 h (la première année) Taux de libération 6 µg/24 heures (moyenne sur les 3 ans)

### Contraception hormonale par dispositifs intra-utérins

Elle délivre directement en intra-utérin de faibles doses de lévonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>, Jaydess<sup>®</sup>). Son efficacité est de 5 ans pour Mirena<sup>®</sup> et de 3 ans pour Jaydess<sup>®</sup>. La tolérance clinique est habituellement bonne.

### Contraception injectable par voie intramusculaire

Elle délivre de l'acétate de médroxyprogestérone. Elle est très rarement utilisée en France en raison d'importants effets indésirables métaboliques et vasculaires principalement.

### Contraception dite macroprogestative par voie orale

Elle n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les molécules – telles que les dérivés pregnanes ou norpregnanes (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, acétate de noméggestrol) – sont utilisées hors AMM par certaines équipes, chez des femmes souffrant de pathologies particulières, notamment veineuses ou hormono-dépendantes, en raison de leur action antigonadotrope (**tableau III**).

## Contraceptions non hormonales

### ◆ *Contraceptions mécaniques*

Les dispositifs intra-utérins (DIU) ont évolué. Il existe différents modes d'inserteurs, souples ou rigides. De nouvelles tailles de DIU permettent de s'adapter aux différentes tailles des utérus. Il est relativement facile de poser un DIU chez les femmes nullipares. L'Organisation mondiale de santé (OMS) et les autorités de santé françaises autorisent en effet cette contraception chez les femmes nullipares ne présentant pas de surrisque d'infection génitale.

### ◆ *Méthodes de contraception définitive*

Parallèlement aux techniques classiques de ligature des trompes réalisées par voie coelioscopique, il existe une nouvelle technique ne nécessitant pas d'anesthésie générale dans la plupart des cas.

Cette méthode consiste à introduire dans les trompes, sous hystérocopie, 2 petits ressorts (équivalents à des stents) provoquant ainsi une fibrose irréversible au bout de 3 mois. Cette pose fait l'objet d'une réglementation stricte imposant un délai de réflexion médico-légal de 4 mois du fait du caractère irréversible de cette méthode.

### ◆ *Méthodes de barrière*

Sous cette appellation, l'OMS regroupe un certain nombre de méthodes contraceptives dont l'efficacité est nettement moindre que celle des méthodes précédemment décrites. Il s'agit des préservatifs masculin et féminin, des spermicides, du diaphragme et de la cape cervicale.

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

La prise de 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 à la fois des multiples contraceptifs utilisés par les femmes au cours de leur vie et des différences méthodologiques de ces études (2). Il ressort cependant que l'apparition d'une migraine sous contraceptif survient le plus souvent dès les premiers cycles. Le risque d'apparition d'une céphalée sous COP serait accru en cas d'antécédents 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 a analysé le plus grand nombre de femmes est une étude norvégienne transversale (HEAD-HUNT Study) [3]. Les résultats montrent une association significative entre les migraines et l'utilisation de COP quel que soit son type. Les contraceptions progestatives ne sont pas associées

**Tableau III.** Les macroprogestatifs disponibles en France en 2015.

Classes thérapeutiques	Molécules	Nom commercial	Doses employées par jour pour obtenir un effet antigonadotrope
Pregnane	Acétate de chlormadinone	Luteran <sup>®</sup>	10 mg
	Médrogestone	Colprone <sup>®</sup>	10 mg
	Acétate de cyprotérone	Androcur <sup>®</sup>	50 mg
Norpregnane	Acétate de noméggestrol	Lutenyl <sup>®</sup>	5 mg
	Proméggestone	Surgestone <sup>®</sup>	0,5 mg

dans cette étude au risque de migraine. Cependant, sur ce dernier point, la puissance de l'étude est trop faible pour pouvoir conclure. Très peu d'études de niveau de preuve élevé ont analysé l'impact d'une contraception progestative sur le risque de migraine (4). Un essai randomisé récent comportant un petit nombre de femmes souffrant de migraines avec aura suggère que l'utilisation de désogestrel à la dose de 75 µg aurait un effet positif sur les symptômes avec aura (5).

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

La survenue d'un AVC ischémique chez la femme jeune est un événement rare (6 à 20 pour 100 000 femmes-année chez les femmes de moins de 35 ans), mais suffisamment grave pour être pris en compte lors de la prescription d'une COP chez les femmes présentant des facteurs de risque artériels, tels que la migraine. Par ailleurs, l'incidence des AVC ischémiques augmente avec l'âge (6).

### Contraception hormonale et risque d'AVC ischémique

De nombreuses études épidémiologiques ont évalué le risque d'AVC ischémique lié à l'utilisation d'une COP. Une méta-analyse (7) publiée par notre équipe en 2013 a montré, à partir des études publiées après 1990, permettant de tenir compte à la fois de la meilleure prescription des COP et des COP les plus récentes, que :

- le risque d'AVC ischémique lié à l'utilisation d'une COP quel que soit le type est de 1,8 (IC<sub>95</sub> : 1,2-2,8) ;
- le risque est plus important pour les COP de première génération, comparativement aux pilules de deuxième ou de troisième génération (tableau IV) ;
- les voies d'administration non orales (patch ou anneau) semblent conférer un niveau de risque similaire à celui des COP de troisième génération ;
- les anciennes utilisatrices ont le même niveau de risque que les non-utilisatrices ;
- le risque des COP à base d'estradiol n'est pas évalué actuellement.

Aucune augmentation significative du risque d'AVC ischémique n'est retrouvée dans la littérature en lien avec l'utilisation d'une contraception microproges-

**Tableau IV.** Risque d'AVC ischémique lié à l'utilisation de différents types de COP (adapté de [7]).

Génération de pilule	Odd-ratio (IC <sub>95</sub> )	p
1 <sup>re</sup> génération	2,6 (2,0-3,4)	0,04 versus 2 <sup>e</sup> génération 0,03 versus 3 <sup>e</sup> génération
2 <sup>e</sup> génération	1,9 (1,6-2,2)	NS versus 3 <sup>e</sup> génération
3 <sup>e</sup> génération	1,9 (1,7-2,1)	NS versus 2 <sup>e</sup> génération

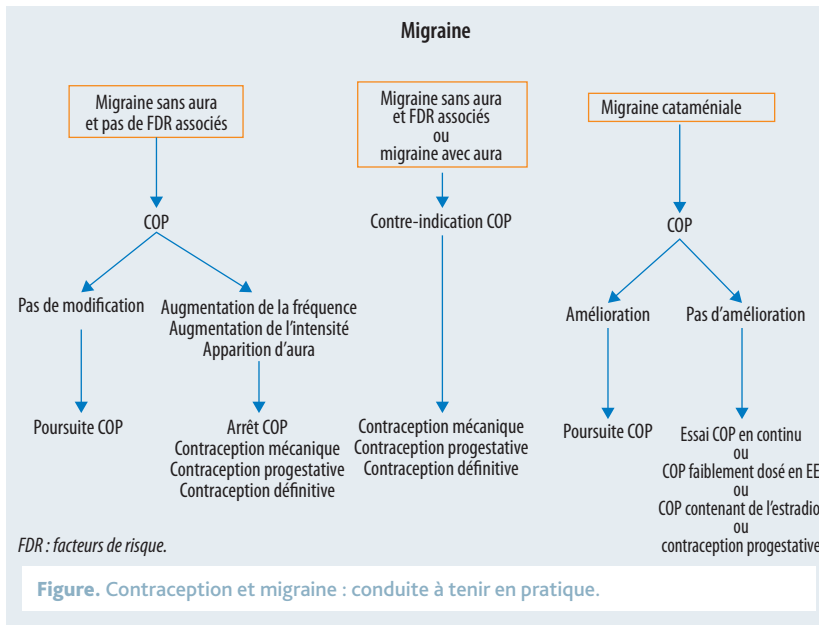
tative, quelle que soit la voie d'administration (8). Il faut cependant préciser que très peu d'études ont été publiées dans ce domaine.

### Migraine, contraception hormonale 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]) [9]. Chez la femme migraineuse utilisant une COP, le risque d'AVC ischémique est encore plus important. En effet, une méta-analyse ayant poolé les résultats de 3 études cas-témoins évalue ce risque à 8,72 (IC<sub>95</sub> : 5,05-15,05) chez les patientes migraineuses avec aura utilisant une COP (10). Par ailleurs, il faut toujours tenir compte des facteurs de risque vasculaires associés pour prescrire une contraception la moins à risque vasculaire artériel chez les patientes souffrant de migraines. Une étude ayant analysé l'impact de la coexistence de plusieurs facteurs de risque montre bien leurs interactions hautement significatives sur le risque d'AVC ischémique (11). En effet, le risque ischémique cérébral chez une patiente ayant comme seul facteur de risque un tabagisme actif est de l'ordre de 2. Ce risque augmente à 6 environ si la patiente utilise en plus une COP, et à 34 (IC<sub>95</sub> : 3,27-361) lorsque la patiente est migraineuse. En pratique, les femmes les plus à risque sont celles souffrant de migraines avec aura, fumeuses, âgées (dans leur période de vie reproductive) et utilisant une COP.

### Contraception et migraine : en pratique

Avant la prescription d'une contraception hormonale, l'existence d'une migraine et son type doivent faire partie de l'interrogatoire systématique. Dans ce contexte, il faut distinguer les migraines classiques, avec ou sans aura, des migraines cataméniales. Ces dernières correspondent à une entité particulière qui se manifeste sous la forme de crises le plus souvent sans aura, en général plus longues, plus sévères, plus



récurrentes et plus souvent résistantes aux traitements habituels que les crises survenant aux autres périodes du cycle. Il est par ailleurs indispensable d'identifier et d'évaluer les autres facteurs de risque vasculaire (présence d'une hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie, diabète, surpoids, âge supérieur à 35 ans, antécédent familial). Si la migraine est sans aura, sans facteur de risque associé, une COP est autorisée avec une surveillance clinique rapprochée. En cas d'utilisation

de pilule, les signes d'appel qui nécessitent un bilan ou l'arrêt de la COP sont les suivants : 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 la modification de la contraception vers une contraception mécanique ou progestative seule (figure). Si la migraine est sans aura mais qu'il existe des facteurs de risque vasculaire, il faut si possible les traiter (arrêt du tabac). S'il est impossible de corriger les facteurs de risque, les COP sont contre-indiquées. Les contraceptions progestatives peuvent être discutées mais aucune étude n'a été effectuée dans ce contexte avec ce type de contraception. L'avis d'un staff pluridisciplinaire peut être utile. Les contraceptions mécaniques sont toujours autorisées. Si la migraine s'accompagne d'une aura, la COP est contre-indiquée d'après l'OMS (12). Les contraceptions progestatives pures sont possibles sous surveillance clinique étroite. Si la migraine est uniquement cataméniale, la prescription de COP en continu peut très nettement améliorer la symptomatologie. Il faut se méfier alors des risques de *spottings*. Un arrêt tous les 3 mois semble être une solution raisonnable. Par ailleurs, l'utilisation d'une COP plus faiblement dosée en EE ou à base d'estradiol naturel, dont la fenêtre d'interruption est plus courte, pourrait constituer une alternative intéressante, de même que les contraceptions progestatives pures, probablement en raison de l'aménorrhée souvent induite par ce type de thérapeutique contraceptive.

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

1. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache* 2013;53(2):247-76.
2. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3Pt1):636-49.
3. Aegidius K, Zwart JA, Hagen K et al. Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT study. *Neurology* 2006;66(3):349-53.
4. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E et al. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain* 2013;14:66.
5. Nappi RE, Sances G, Allais G 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(3):223-8.
6. Bousser MG. Estrogens, migraine and stroke. *Stroke* 2004;35(11 Suppl. 1):2652-6.
7. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(1):35-45.
8. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366(24):2257-66.
9. Schürks M, Rist PM, Bigal ME et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
10. Ertman M, Takkouche B, Isorna FC et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330(7482):63.
11. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. *The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *BMJ* 1999;318(7175):13-8.
12. World Health Organization Medical eligibility criteria for contraceptive use (4th edition). Geneva: WHO;2009.