

# Migraine et hormones

**Anne DONNET**

AP-HM

Hôpital de la Timone- MARSEILLE



## Liens d'intérêt

Allergan, Almirall SAS, Amgen, Astellas , Elli Lilly & Compagny, Menarini, MSD, Novartis, Pfizer Inc, Saint-Jude, Zambon

Tous les événements de la vie hormonale féminine peuvent influencer le cours de la maladie migraineuse

**1 - Puberté**

**2 - Règles**

**3 – Ovulation**

**4 - Contraception orale**

**5 - Grossesse et post-partum**

**6 – Ménopause**

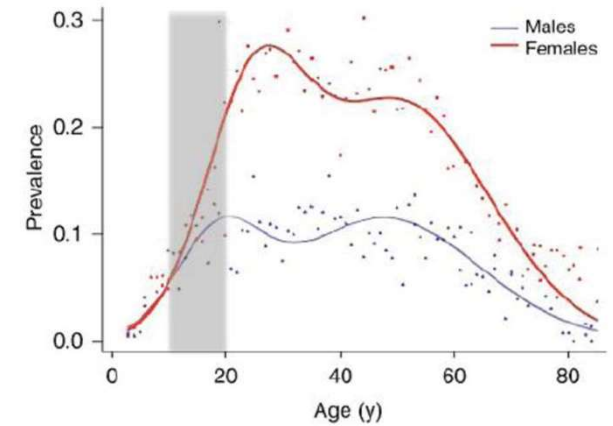
# Recommandations de bonne pratique

Des recommandations de société savante (SFEMC) en 2013 incluant pour la première fois la vie hormonale chez le femme...

mais déjà en partie dépassées

## 1/ PUBERTE ET MIGRAINE

- **Sex-ratio femmes/hommes enfance**
- **Début à la puberté: 10%-20% des migraineuses**
- **Différences / type de migraine**



2/MIGRAINE et VIE HORMONALE  
DE LA FEMME: migraine  
cataméniale

## Migraine menstruelle ou cataméniale

- **Pure ou associée à d'autres crises au cours du cycle**
- **Prévalence**
  - Migraine menstruelle associée à d'autres crises: environ 50 %
  - Migraine menstruelle pure : 7%
- **Lien entre migraine et règles : essentiellement crises sans aura**

# La migraine menstruelle ( ou cataméniale)

- **Clinique**

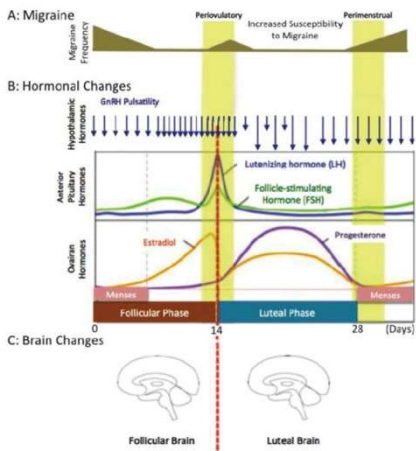
- Crises sans aura
- Crises menstruelles plus sévères, plus longues, plus résistantes aux traitements dans la plupart des études

- **Mécanismes**

- Chute brutale des œstrogènes, soit lors d'un cycle naturel, soit durant les jours d'arrêt de la pilule

- **La migraine menstruelle n'est pas due à une anomalie hormonale**

- La chute des œstrogènes en fin de cycle naturel ou à l'arrêt de pilule est normale
- Mais cette chute peut déclencher une crise chez une patiente qui EST migraineuse





# Migraine cataméniale: critères IHS

## Migraine sans aura menstruelle pure

### Critères diagnostiques :

Crises survenant chez une femme réglée<sup>1</sup>, répondant aux critères de *1.1 migraine sans aura* et au critère B ci-dessous

Preuve prospective et documentée sur au moins 3 cycles consécutifs que les crises surviennent exclusivement à J1±2 (**i.e.de J-2 à J+3**)<sup>2</sup> des règles<sup>1</sup> sur au moins 2 cycles sur 3 et à **aucun autre moment du cycle**.

### Notes :

Pour la classification ICHD-3 beta, les règles sont considérées comme un saignement d'origine endométriale résultant soit d'un cycle menstruel normal soit d'un arrêt de progestatifs exogènes, dans le cadre de l'usage d'une contraception orale oestroprogestative ou d'un traitement hormonal substitutif.

Le premier jour des règles est J1 et la veille est J-1 ; il n'y a pas de J0

# Migraine cataméniale: critères IHS

## Migraine sans aura menstruelle

the City of London  
**Migraine  
Clinic**  
In collaboration with St Bartholomew's Hospital

YEAR: \_\_\_\_\_ NAME: \_\_\_\_\_ DOB: \_\_\_\_\_

Symptomatic drugs: \_\_\_\_\_  
Daily prophylactic drugs: \_\_\_\_\_  
Hormones: \_\_\_\_\_  
Other regular medication: \_\_\_\_\_

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
J								X						/	0	⊗	⊗	0	0			X									
F		X							X				⊗	⊗	⊗	0	0														
M													0	⊗	⊗	⊗	0														
A							/	⊗	⊗	⊗	0	0	0	0					X						X						
M								X	⊗	⊗	0	0	0																		
J	/	/					0	⊗	⊗	⊗											X										
J	0	⊗	⊗	0	0								X						X												
A	0	⊗	⊗	0	0									X						X											
S			X					/										X										0	⊗	⊗	
o	0																							/	X	0	⊗	0	0	0	
N								/	X	X									X					X	X	⊗	0	0	0		
D																		X	/			0	⊗	⊗	0	0					

O = period o = spotting X = migraine / = headache

### Critères diagnostiques :

Crises survenant chez une femme réglée<sup>1</sup>, répondant aux critères de *1.1 migraine sans aura*, et le critère B ci-dessous

Preuve prospective et documentée sur au moins 3 cycles consécutifs que les crises surviennent à J1±2 (i.e.de J-2 à J+3)<sup>2</sup> des règles<sup>1</sup> sur au moins 2 cycles sur 3, **et également à d'autres moments du cycle.**

# Migraine cataméniale : trt crise

- Les crises migraineuses menstruelles doivent être traitées comme les crises survenant en dehors de la période menstruelle
- Soulagement à 2 heures: rizatriptan meilleure efficacité suivi du naratriptan
- Disparition douleur à 2 heures: sumatriptan et rizatriptan
- **Combinaison de ces deux critères: rizatriptan**

*Lanteri-Minet M et al. Rev Neurol 2013 Jan;169(1):14-29*

*Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual migraine and treatment options: review, Headache. 2017 Feb;57(2):194-208.*

# Migraine cataméniale: traitement préventif séquentiel

- Chez les patientes souffrant de migraine cataméniale et si le traitement de la crise n'est pas efficace il peut être envisagé un traitement préventif séquentiel c'est-à-dire limité à la période menstruelle
- Plusieurs options peuvent être envisagées sachant qu'aucune ne bénéficie d'une AMM spécifique dans cette indication:
  - **estradiol cutané** à la posologie de 1,5 mg par jour pendant 7 jours en débutant le 2<sup>e</sup> jour précédant la période menstruelle ou l'hémorragie de privation
  - certains **triptans** ont montré leur efficacité dans une telle utilisation préventive séquentielle
    - **frovatriptan** à la posologie quotidienne de 2,5 mg deux fois par jour
    - **naratriptan** à la posologie de 1 mg deux fois par jour
    - **zolmitriptan** à la posologie de 2,5 mg deux fois par jour
- Chez les patientes ayant une contraception orale, la prévention des crises menstruelles peut être réalisée par l'utilisation d'un estro-progestatif en continu ou par celle **d'un progestatif pur**

### 3/ OVULATION ET MIGRAINE

**Lien signalé par certaines migraineuses**

**mais non confirmé par les études épidémiologiques**

4/MIGRAINE et VIE HORMONALE  
DE LA FEMME:  
migraine et contraception orale

# Influence de la pilule sur la migraine

Dépend :

– De la pilule

- Oestro-progestative :

  - peut augmenter la fréquence ou la sévérité des crises

- Progestative pure : pas d'influence

– Des patientes

- Certaines patientes : améliorées

- D'autres : aggravées

- D'autres : aucune influence

– Peut provoquer des migraines menstruelles

- Influence favorable du desogestrel 75 µg (Merki-Feld et al.2013a,b; Morotti et al.2014)
- Amélioration dans les 2 groupes ( patientes sans traitement hormonal/ relai POP =>pilule progestative) (Merki-Feld et al.2017)



## MIGRAINE et VIE HORMONALE DE LA FEMME: migraine et contraception orale

- Les patientes jeunes (< 35 ans) souffrant de migraine avec aura présente une augmentation du risque neuro-vasculaire
- Chez les migraineuses jeunes souffrant de migraine avec aura, particulièrement lorsqu'il existe un tabagisme, la contraception orale estro-progestative est contre-indiquée et une contraception orale purement progestative ou un autre moyen contraceptif doit être privilégié

Tabac + pilule+ migraine avec aura  **Risque d' AVC**

- Pilule oestro-progestative
  - risque relatif **x 2**
- Tabac seul
  - risque relatif **x 2**
- Tabac + contraception orale
  - risque relatif **x 6**
- Tabac + ( $\geq 20$  cig/j) + contraception orale + migraine
  - risque relatif **x 34**

## Pilule chez la migraineuse

- Pas de contre-indication en général
- Prudence
  - Migraine avec aura fréquente
  - Si facteurs de risque vasculaire
    - Obésité
    - Tabac
    - Hypertension artérielle
    - cholestérol



Arrêter la pilule si :

- Maux de tête **inhabituels**
- Migraines habituelles mais **plus fréquentes et plus sévères**
- Apparition de crises **avec aura**
- **Auras plus fréquentes**
- **Auras inhabituelles**

# 5/MIGRAINE et VIE HORMONALE DE LA FEMME: migraine et grossesse

## Migraine et grossesse



# Effet de la grossesse sur la Migraine

- **Migraine sans aura**

- Migraine amelioration ou disparition chez 2/3 des femmes
- Amélioration plus fréquente si crise cataméniale

- **Migraine avec aura**

- Persistance des crises au cours de la grossesse
- Début possible pendant la grossesse chez des patientes
  - Sans ATCD de migraine
  - Avec ATCD de migraine sans aura

# MIGRAINE et grossesse

## Prise en charge de la migraine chez une migraineuse désirant une grossesse

- la rassurer:
  - quant au fait qu'en l'état des connaissances la migraine n'est pas associée à une mauvaise évolution de la grossesse
  - en lui indiquant que pour une large majorité de migraineuses la grossesse est associée à une rémission partielle voire complète des crises
- ne pas débiter de traitement prophylactique
- lui proposer un traitement de crise selon les recommandations en privilégiant le paracétamol, mais en ne limitant pas l'utilisation de l'aspirine, des AINS et des triptans



Dans le cas où un médicament est prescrit, déclarer à la pharmacovigilance (service de pharmacologie du CHU, pharmacovigilance du laboratoire fabriquant le médicament concerné)

**Centre de Référence sur les Agents Tératogènes -**  
**<http://www.lecrat.org>**

# Triptans et grossesse: des données aujourd'hui rassurantes

- Registres grossesse: Sumatriptan et Naratriptan
  - Pas de tératogénicité
  - Ni de malformations majeures
  - Inclusions insuffisantes pour conclure pour le naratriptan
- } pour le sumatriptan

## Triptans et grossesse: des données aujourd'hui rassurantes

























- L'utilisation des triptans au cours de la grossesse n'augmente pas le taux
  - de la prématurité
  - des malformations congénitales majeures

[Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis.](#)

Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. *Headache*. 2015 Apr;55(4):490-501

# Triptan et grossesse en pratique

- L'utilisation du **sumatriptan** est possible quelque soit le terme de la grossesse
- En cas d'inefficacité du sumatriptan, le **rizatriptan** et le **zolmitriptan** peuvent être autorisés quelque soit le terme de la grossesse

TRT de crise	1° trimestre	2 trimestre	3° trimestre
Paracetamol			
Codéine			
Aspirine		  5° mois	
Ibuprofène		  5° mois	
AINS		  5° mois	
Dihydroergotamine/ergotamine			
Sumatriptan			

# Triptan et allaitement en pratique

## Sumatriptan

- Peu de données publiées sur sumatriptan et allaitement
- La quantité de sumatriptan ingérée est faible: l'enfant reçoit environ 3% de la dose maternelle (en mg/kg)
- L'absorption digestive du sumatriptan est faible
- **L'utilisation du sumatriptan est possible au cours de l'allaitement**

## Zolmitriptan

- Pas de données sur zolmitriptan et allaitement (**préférer le sumatriptan ou l'eletriptan**)
- Si impossibilité, suspendre l'allaitement pendant **6 h** en cas de prise ponctuelle de zolmitriptan

## Eletriptan

- Eletriptan l'enfant reçoit environ 0,1% de la dose maternelle (en mg/kg)
- **Életriptan possible au cours de l'allaitement**

# Triptan et allaitement en pratique

## Rizatriptan

- Pas de données sur rizatriptan et allaitement (**préférer le sumatriptan ou l'eletriptan**)
- Si impossibilité, suspendre l'allaitement pendant **6 h** en cas de prise ponctuelle de rizatriptan

## Naratriptan

- Pas de données sur naratriptan et allaitement (**préférer le sumatriptan ou l'eletriptan**)
- Si impossibilité, suspendre l'allaitement pendant **12 h** en cas de prise ponctuelle de naratriptan

## Frovatriptan

- Pas de données sur frovatriptan et allaitement (**préférer le sumatriptan ou l'eletriptan**)

## Almotriptan

- Pas de données sur almotriptan et allaitement (**préférer le sumatriptan ou l'eletriptan**)
- Si impossibilité, suspendre l'allaitement pendant **8 h** en cas de prise ponctuelle d'almotriptan

# Traitement des nausées au cours de la grossesse et allaitement: en pratique

- **Grossesse**

**Doxylamine** (AMM dans cette indication au Canada et aux USA)

**Metoclopramide**

Si échec ou intolérance **ondansétron**

- **Allaitement**

**Domperidone** ou **metoclopramide** car passage dans le lait maternel faible



## Céphalées et post-partum

- avec un syndrome méningé ou un déficit focal : rechercher un **AVC**
- céphalée en coup de tonnerre : rechercher une **thrombose veineuse** cérébrale ou un **syndrome de vasoconstriction réversible** (bromocriptine)
- avec une TA > 149/90 ± crise d'épilepsie : rechercher une éclampsie ou une pré **éclampsie**
- céphalée orthostatique: rechercher une **hypotension IC** (si péridurale)
- une céphalée de tension avec imagerie normale, rechercher une **dépression du post-partum**
- une céphalée migraineuse, évoquer la migraine probable en attendant les crises suivantes

6/MIGRAINE et VIE HORMONALE  
DE LA FEMME: migraine et  
ménopause

# Evolution naturelle

- Aggravation de la fréquence des crises péri ménopause/ pré ménopause x 1.4 (étude **American Migraine Prevalence and Prevention Study**)

**Influence varie en fonction du type :**

**- de migraine:**

Influence pour la migraine sans aura uniquement

**-de ménopause**

Amélioration avec la ménopause naturelle: 50- 60%

La ménopause chirurgicale semble être associée à une aggravation

# Influence du THM sur le cours de la migraine

## Etudes longitudinales

- Nappi et al, Maturitas 2001
  - Période de suivi: 7 mois
  - 1<sup>er</sup> groupe: oestrogènes conjugués per os (0,625 mg/j) en continu + médroxyprogestérone acétate (10 mg/j 14j/28): **aggravation de la migraine**
  - 2<sup>o</sup> groupe: oestrogènes **par voie transdermique** en continu (50 mcg/7j): **pas de modification**
  
- **L'estradiol transdermique induirait moins de migraines que les oestrogènes oraux conjugués**

# Influence du THM sur le cours de la migraine

## Etudes longitudinales

- Facchinetti et al. Headache 2002

3 modalités:

- Oestradiol hémihydrate (1 mg/j) + norhéstistérone (0,5 mg/j) **en continu**
  - Oestrogènes conjugués per os (0,625 mg/j) en continu +  
médroxyprogestérone acétate (10 mg/j) 14 j/28
  - Oestradiol valérate (2mg/j) 21 j sur 28 + cyprotérone acétate (1mg/j) de  
J12 à J21
- **Aggravation dans les 3 groupes mais moins dans le 1<sup>er</sup> groupe**

**Un THM en continu induirait moins de  
migraines que les traitements discontinus**

# Migraine et THS

- Imprévisible
- Variable:
  - Voie d'administration
  - Type d'œstrogènes
  - Type d'administration (cyclique ou continue)

# THM, migraine et risque d'infarctus cérébral

- THM
  - Facteur de risque possible d'AIC: 1.29 (1.06-1.56)  
**Méta analyse de Bath et Gray, Stroke 2005**
  - Différences / voie d'administration?  
**Moindre risque par voie transdermique non prouvé  
sur le risque artériel**
- Absence de données sur le risque de  
l'association migraine +THM

# Migraine et THM

- **La migraine n'est pas une contre-indication au THM**
- MAIS si apparition ou aggravation d'une migraine, notamment avec aura, sous THM
  - Dans certains cas, difficultés diagnostiques/AIT : arrêt THM
  - Discuter passage à une forme transdermique, réduction des doses d'estradiol ou arrêt THM



# En conclusion

- Lien fort tout au long de la vie
- Informations à donner à toutes femmes:
  - pilule
  - projet grossesse/allaitement
  - détection facteurs de risque vasculaire (tabac++)