

## Traitement des migraines pendant la grossesse

Les migraines sont fréquentes chez les femmes en âge de procréer. Et bien que la fréquence et la sévérité des migraines diminuent souvent au cours de la grossesse, les céphalées restent fréquentes chez les femmes enceintes. Les migraines pendant la grossesse exigent un traitement adapté, qui doit prendre en compte le profil d'innocuité des médicaments administrés. Suite à la publication d'un article par nos homologues du *Drug and Therapeutic Bulletin* et de quelques guidelines, nous détaillons ici les options médicamenteuses disponibles pour le traitement (tant aigu que préventif) des migraines pendant la grossesse, en signalant les médicaments qui semblent sûrs pendant la grossesse et ceux qui devraient être évités<sup>1</sup>. Il serait utile de demander systématiquement l'avis d'un spécialiste avant d'envisager la poursuite d'un traitement prophylactique pendant la grossesse. En cas de céphalées qui apparaissent *de novo* pendant la grossesse, il convient d'exclure un certain nombre d'affections graves qui nécessitent un avis spécialisé urgent. Les symptômes d'alarme correspondants sont brièvement rappelés dans cet article.

### Grossesse et migraines

#### Contexte et généralités

La migraine est définie par des crises récurrentes de céphalée de type pulsatile, d'intensité modérée à sévère, généralement accompagnée de nausées et/ou de vomissements. La céphalée s'aggrave par l'activité physique. Dans 20 % des cas, la migraine est précédée d'une aura. La migraine est diagnostiquée (dans les études cliniques) en fonction de la présence de critères précis (critères diagnostiques de l'ICHD-3)<sup>2</sup>.



Critères diagnostiques de l'ICHD-3<sup>2</sup>:

- A. Au moins 5 crises enregistrées répondant aux critères B à D.
- B. Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace).
- C. Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes :
  - topographie unilatérale
  - type pulsatile
  - intensité douloureuse modérée ou sévère
  - aggravée par l'activité physique
- D. La céphalée est associée à au moins un des symptômes suivants :
  - Nausées et/ou vomissements
  - Photophobie et phonophobie
- E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

Divers types de céphalées ont une prévalence plus élevée parmi les femmes, surtout les femmes en âge de procréer : notamment les migraines, les céphalées de tension et les céphalées médicamenteuses (causées par la surconsommation de triptans, de dérivés de l'ergot ou d'analgésiques). Les céphalées chroniques sont aussi très fréquentes chez les femmes enceintes<sup>1</sup>.

Il serait bon que les femmes qui souffrent de migraines ou d'une autre forme de céphalées chroniques bénéficient d'un accompagnement avant la conception, afin d'aborder les problèmes liés à la grossesse et d'être conseillées quant à l'usage des médicaments. Si les mesures non médicamenteuses n'offrent pas de soulagement suffisant, les femmes enceintes qui ont des antécédents de migraines ou de céphalées chroniques doivent être invitées à prendre les médicaments les plus sûrs aux doses minimales efficaces et pendant une période aussi courte que possible<sup>1</sup>.

## Impact des migraines sur la grossesse

Les études ayant évalué l'effet des migraines et des céphalées chroniques sur la grossesse, incluent des nombres relativement faibles de patientes et sont généralement de nature rétrospective. Une étude prospective<sup>3</sup> a conclu qu'il pouvait y avoir un risque accru de naissance prématurée chez les femmes souffrant de céphalées. Une autre étude prospective<sup>4</sup> a indiqué qu'il pourrait y avoir un risque accru d'hypertension chez les femmes souffrant de migraine.



- Une étude prospective<sup>3</sup> a évalué les grossesses de 376 femmes enceintes souffrant de céphalées et d'un groupe témoin de 326 femmes enceintes sans céphalées. Les céphalées chroniques préexistantes ont été associées à une augmentation des naissances prématurées (7,6 % contre 2,8 % ; RC ajusté 2,7 ; IC à 95 % 1,3 à 5,9).
- Une étude de cohorte prospective<sup>4</sup>, portant sur 702 femmes, a évalué si la migraine est un facteur de risque de développer une hypertension pendant la grossesse. Ce risque était plus élevé chez les femmes migraineuses (9,1 % contre 3,1 % ; RC ajusté 2,85 ; IC à 95 % 1,40 à 5,81 ; p = 0,0079), et pour la pré-éclampsie, le RC était de 3,21 (IC à 95 % 0,96 à 10,76 ; p = 0,05).

## Impact de la grossesse sur les migraines

La fréquence et l'intensité des migraines s'améliorent chez 60-70 % des femmes pendant la grossesse. Une détérioration (augmentation du degré de sévérité et/ou de la fréquence) pendant la grossesse se produit chez maximum 8 % des femmes, la migraine avec aura connaissant plus souvent une aggravation, ou une absence d'amélioration, que la migraine sans aura. Une aggravation post-partum des migraines est assez fréquente, en partie en raison de la chute du taux d'œstrogènes après l'accouchement<sup>1</sup>.

Il existe relativement peu d'études sur la fréquence de la céphalée de tension et de l'algie vasculaire de la face pendant la grossesse. Des études de petite taille suggèrent que la charge douloureuse consécutive à une céphalée de tension et à une algie vasculaire de la face s'améliore généralement pendant la grossesse<sup>1</sup>.

## Traitement d'attaque

Principe général de prescription aux femmes enceintes dont les céphalées ne répondent pas aux mesures non médicamenteuses : il convient de toujours recommander le médicament le plus sûr, à la dose la plus faible et pour la durée la plus courte possible, jusqu'à ce que les symptômes soient suffisamment soulagés.

Les options médicamenteuses discutées dans les paragraphes suivants sont basées sur les guidelines du NHG, du NICE, de Domus Medica et de la SSMG, et sur l'article du *Drug & Therapeutics Bulletin*. Ces informations ont été évaluées en fonction du Répertoire.

## Options de premier choix, selon les guidelines

Les guidelines du NHG et du NICE<sup>5,6</sup>, préconisent le paracétamol en premier choix pendant la grossesse. La sécurité d'utilisation est un argument important. En cas de nausées, le paracétamol peut éventuellement être associé à un gastroprokinétique. L'utilisation de métoclopramide est sûre pendant la grossesse, mais il faut tenir compte du risque de troubles extrapyramidaux chez la mère et privilégier un traitement court (5 jours maximum). La dompéridone est déconseillée en raison de son profil d'innocuité incertain.

Le guideline de Domus Medica recommande comme premier choix un seul analgésique, de type AINS, de préférence sous forme soluble (sans libération prolongée), mais ne recommande pas le paracétamol, trop peu étayé dans le traitement de la migraine aiguë<sup>7</sup>. Le paracétamol reste toutefois l'option la plus sûre,

s'il est suffisamment efficace. Un AINS comme l'ibuprofène peut être utilisé jusqu'à 20 semaines de grossesse si son utilisation est occasionnelle. Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant le troisième trimestre<sup>1</sup>.



- L'utilisation d'AINS au cours du premier trimestre s'accompagne d'un risque limité d'avortement spontané et d'un risque limité de tératogénicité. Le risque semble très faible en cas d'utilisation de courte durée et aux doses habituelles. Au sein du groupe des AINS, le Lareb désigne le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène comme molécules de premier choix en raison du long recul d'utilisation<sup>8</sup>.
- L'utilisation prolongée, à fortes doses, durant la seconde moitié de la grossesse, a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, ce qui peut entraîner un oligohydramnios et une oligurie ou anurie néonatale irréversible. L'utilisation répétée ou prolongée est à déconseiller, particulièrement après 20 semaines<sup>8,9</sup>. Troisième trimestre : les AINS sont contre-indiqués. En cas de prises répétées : risque de prolongation de la grossesse et de l'accouchement, d'hémorragies chez la mère, le fœtus ou le nouveau-né, d'oligurie fœtale, de fermeture prématurée du canal artériel, et d'hypertension artérielle pulmonaire. En cas de traitement à courte durée : insuffisance rénale et insuffisance cardiaque possibles chez le fœtus ou le nouveau-né<sup>8</sup>.

### Options de second choix, selon les guidelines

En cas de réponse insuffisante au paracétamol ou à l'ibuprofène, les triptans peuvent être utilisés comme alternative en cas de migraine. À l'instar des AINS, les triptans doivent être réservés à un usage occasionnel. Le sumatriptan est généralement mentionné ou privilégié comme option dans les guidelines, le profil d'innocuité des autres triptans étant moins bien documenté. On peut supposer que les autres triptans peuvent également être utilisés sans danger de façon occasionnelle pendant la grossesse. Les données relatives à l'utilisation au cours du deuxième et du troisième trimestre sont très limitées pour tous les triptans<sup>1</sup>.



- Le profil d'innocuité du sumatriptan utilisé durant le premier trimestre de la grossesse est assez bien connu. Les études ont enregistré plus de 4500 grossesses au cours desquelles la mère a utilisé du sumatriptan, souvent une seule fois au cours de la grossesse. Selon ces études, l'utilisation du sumatriptan ne semble pas aller de pair avec un risque augmenté d'anomalies congénitales. L'utilisation du sumatriptan au cours du deuxième et du troisième trimestre est moins bien documentée. Le sumatriptan est moins lipophile que les autres triptans. De ce fait, il traverse moins facilement la barrière placentaire<sup>8</sup>.  
Le profil d'innocuité des autres triptans durant le premier trimestre est moins bien connu<sup>8</sup>.
- Une méta-analyse<sup>10</sup> ayant évalué l'utilisation de divers triptans pendant la grossesse n'a trouvé aucun indice de tératogénicité. En revanche, l'utilisation de triptans pourrait être associée à un risque accru d'avortement spontané. Une étude de cohorte, qui a examiné 800 femmes enceintes qui avaient été exposées à des triptans au cours de leur grossesse (surtout pendant le premier trimestre), a constaté une augmentation d'environ 30% du risque d'avortement spontané (RR : 1,3 ; IC à 95 % 1,1-1,7). Étant donné le type de protocole d'étude (de cohorte) et l'absence de mesure d'autres confondants, comme le statut tabagique, le poids et la posologie du traitement d'attaque, ces résultats doivent être interprétés avec prudence<sup>11,12</sup>. Des analyses complémentaires s'imposent. Il est donc préférable de limiter l'utilisation des triptans aux cas où d'autres traitements d'attaque (paracétamol ou AINS) se sont révélés insuffisants pour soulager une crise de migraine sévère<sup>12</sup>.
- L'utilisation répétée de sumatriptan doit être évitée, des effets vasoconstricteurs sur le placenta ne pouvant être exclus<sup>10,12</sup>.

### À éviter

- Les dérivés de l'ergot (y compris dans les préparations combinées) sont contre-indiqués pendant toute

la durée de la grossesse, car ils sont susceptibles de déclencher des contractions utérines et sont associés à un risque d'hypoxie fœtale (voir Répertoire 10.9.1.2.).

## Prophylaxie antimigraineuse

Idéalement, la femme consultera son médecin avant la conception, afin de discuter de l'opportunité de poursuivre le traitement prophylactique ou de l'arrêter progressivement. Si un traitement prophylactique est nécessaire, il peut être conseillé de demander l'avis d'un spécialiste.

En raison du manque de preuves, les compléments (riboflavine, acide folique, coenzyme Q) ne sont pas recommandés pendant la grossesse dans les guides de pratique clinique. Selon l'avis d'experts, les compléments pourraient être utilisés comme traitement préventif pendant la grossesse, et ne présentent aucun risque pour la mère ou le fœtus d'après les connaissances actuelles<sup>13</sup>.

## Options de premier choix, selon les guidelines

Les bêta-bloquants métoprolol et propranolol sont préconisés comme premier choix dans la plupart des guidelines et peuvent probablement être poursuivis sans danger pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse<sup>5,6</sup>. La prise de bêta-bloquants peu de temps avant l'accouchement est déconseillée.



- La prise de bêta-bloquants peu de temps avant l'accouchement est déconseillée<sup>14</sup>.
- Les bêta-bloquants qui bénéficient du plus long recul d'utilisation dans la prophylaxie antimigraineuse sont le métoprolol et le propranolol.
- Les bêta-bloquants peuvent avoir des effets nocifs sur le fœtus et le nouveau-né lorsqu'ils sont utilisés durant la dernière partie du troisième trimestre. La prise de bêta-bloquants par la mère peut entraîner une hypoglycémie, une hypotension, une bradycardie, une sédation et des problèmes respiratoires chez le nouveau-né. Si la mère utilise des bêta-bloquants jusqu'à la fin de la grossesse, il est conseillé de renforcer la surveillance du rythme cardiaque de l'enfant durant la période de péripartum<sup>14</sup>.
- Des études montrent également que l'utilisation de bêtabloquants (métoprolol et propranolol) pourrait être associée à un risque de retard de croissance. Ce lien doit faire l'objet d'études complémentaires<sup>14</sup>.

Certains antidépresseurs, principalement l'amitriptyline, sont également utilisés en traitement prophylactique de la migraine : aucun effet néfaste n'a été mis en évidence suite à l'utilisation d'amitriptyline pendant le premier et le deuxième trimestre. Le profil d'innocuité de l'amitriptyline utilisée au cours du troisième trimestre est moins clairement établi. L'amitriptyline a des propriétés anticholinergiques. Son utilisation peu avant l'accouchement peut entraîner des effets indésirables anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, arythmies cardiaques, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire).



L'utilisation d'antidépresseurs tricycliques pendant la grossesse a fait l'objet de nombreuses études. Au total, ces études ont enregistré plus de 12 000 grossesses avec exposition aux antidépresseurs tricycliques (ATC) au cours du premier trimestre. Aucun risque accru d'anomalies congénitales n'a été constaté<sup>13</sup>. En revanche, une synthèse méthodique récente a trouvé une association entre l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques et des anomalies congénitales majeures, des anomalies cardiovasculaires, un retard de croissance, des convulsions néonatales et une détresse respiratoire néonatale, mais pas à un faible poids de naissance (faible niveau de preuve)<sup>15</sup>.

## À éviter

- Topiramate : le topiramate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse en raison d'un risque tératogène établi (surtout fente labiale/palatine, mais aussi mort fœtale)( voir Répertoire 10.7.1.4).
- Flunarizine : les données disponibles quant à la sécurité d'utilisation de la flunarizine pendant la grossesse humaine sont quasi inexistantes. L'utilisation de ce médicament en cours de grossesse n'est

dès lors pas recommandée.

- Valproate : L'acide valproïque est contre-indiqué chez la femme enceinte. Le risque d'anomalies congénitales est plus important avec l'acide valproïque qu'avec d'autres antiépileptiques. Son utilisation au cours du premier trimestre est notamment associée à des anomalies du tube neural (p.ex. spina bifida) (voir Répertoire 10.7.1.1).
- Candésartan et lisinopril : les sartans et les IECA sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus) (voir Répertoire 1.7).
- Les antagonistes du CGRP (anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur du peptide relié au gène calcitonine (CGRP): érénumab, frémanézumab, galcanézumab) sont déconseillés pendant la grossesse, car les données sont encore insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur leur innocuité pendant la grossesse<sup>1</sup>.
- Toxine botulique en cas de migraine chronique : bien qu'il s'agisse ici d'un traitement local et que la toxine botulique ne puisse pas traverser la barrière placentaire, les données cliniques susceptibles de démontrer l'innocuité de son utilisation en cours de grossesse sont peu nombreuses. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Selon le RCP, le produit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue<sup>1</sup>.

## Céphalées nouvelles pendant la grossesse

L'existence d'une pathologie sous-jacente doit être exclue chez les femmes qui développent des céphalées ou des migraines pour la première fois pendant la grossesse. Certaines affections neurologiques (un AVC, par exemple) restent une cause importante, bien que très rare, de mortalité maternelle. Le tableau ci-dessous décrit les symptômes à considérer comme des signaux d'alarme et requérant une évaluation médicale urgente.

<b>Symptômes susceptibles d'évoquer une céphalée secondaire, causée par une pathologie sous-jacente potentiellement grave</b>
Céphalées d'apparition soudaine
Graves céphalées <i>de novo</i>
Pires céphalées jamais connues
Céphalées persistant plus de 48 heures ou plus longtemps que d'habitude
Céphalées associées aux symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Déficits neurologiques focaux</li> <li>• Photophobie</li> <li>• Diplopie</li> </ul>
Usage excessif d'opioïdes

## Conclusion

La migraine est fréquente chez les femmes enceintes. Souvent, les céphalées connaissent une amélioration pendant la grossesse. Une consultation doit être proposée avant la conception aux femmes qui souffrent de migraines sévères et/ou de céphalées chroniques susceptibles de nécessiter un traitement prophylactique et/ou le recours fréquent à des traitements d'attaque pendant la grossesse. La possibilité d'arrêter ou de modifier le traitement doit être évaluée au cours de cette consultation.

Face à des céphalées sévères ou d'apparition récente chez une femme enceinte, il convient systématiquement de rechercher les symptômes d'alarme qui peuvent être le signe d'une pathologie sévère sous-jacente.

## Sources

<sup>1</sup> Caroline O. Prescribing for pregnancy: managing chronic headache and migraine. *Drug and therapeutics bulletin*. 2021;59(10). doi:10.1136/dtb.2021.000031

<sup>2</sup> Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache

Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202

3 Luca M, Fabio F, Gianni A, et al. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;161(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.030 Luca M, Fabio F, Gianni A, et al. Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012;161(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.030

4 Facchinetti F, Allais G, Nappi R, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2009;29(3). doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x

5 Hoofdpijn | NHG-Richtlijnen. Accessed January 26, 2022. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hoofdpijn>

6 Overview | Headaches in over 12s: diagnosis and management | Guidance | NICE. Accessed January 26, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>

7 Aanpak van Migraine in de Huisartsenpraktijk | Domus Medica. Accessed January 26, 2022. <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/aanpak-van-migraine-de-huisartsenpraktijk>

8 Lareb. Middelen bij aanvalsbehandeling van migraine tijdens de zwangerschap. Accessed January 26, 2022 Site Web Lareb

9 FDA. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. *FDA*. Published online October 27, 2020. Accessed January 27, 2022 Site Web FDA

10 Alexander M, Fatma E, Olukayode O, Cheri N, Gideon K, Irena N. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015;55(4). doi:10.1111/head.12500

11 Hurault-Delarue C et. coll. risk of pregnancy loss after in utero exposure to triptans: a study in efemeris database *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35(37):14.

12 Triptans et grossesse : encore des signaux préoccupants. *La Revue Prescrire* 2022;459:25-26

13 Lisicki M, Schoenen J. Metabolic treatments of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(3):295-302. doi:10.1080/14737175.2020.1729130

14 Lareb. Middelen bij profylaxe van migraine tijdens de zwangerschap. Accessed January 26, 2022 Site Web Lareb

15 Saldanha II, Cao W, Bhuma MR, et al. Management of primary headaches during pregnancy, postpartum, and breastfeeding: A systematic review. *Headache*. 2021;61(1):11-43. doi:10.1111/head.14041

Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation, Dernière consultation 18/11/2021.

## Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

## Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

## Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.