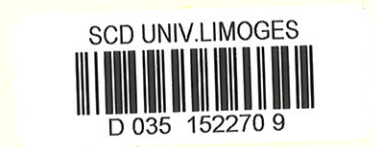


UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2007

THESE N° ~~758~~
3101 1/2

**METHOTREXATE ET GROSSESSES
EXTRA-UTERINES**

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 Janvier 2007

Par Melle HUYNH Ngoc Bao Tran
Née le 23 Février 1977 à Ho Chi Minh Ville (Viet Nam)

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Professeur JANKY.....Président du jury
Professeur DAVID.....Membre du jury
Professeur HIESSE.....Membre du jury
Professeur STEPHANMembre du Jury
Docteur KADHEL.....Directeur de thèse

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
AUBARD Yves (C.S)
BEDANE Christophe (C.S)
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique (C.S)
CHAPOT René
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre (C.S)
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel (C.S)
COLOMBEAU Pierre
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)
DANTOINE Thierry
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe (C.S)
DUMONT Daniel (C.S)
FEISS Pierre (C.S)
FEUILLARD Jean (C.S)
GAINANT Alain (C.S)
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)
LE MEUR Yannick
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
DERMATOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
CHIRURGIE DIGESTIVE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEPHROLOGIE
PEDIATRIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
QUELVEN Isabelle
RONDELAUD Daniel
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie - mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Médecine physique et réadaptation
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Anatomie – Chirurgie Digestive
 Biologie Cellulaire
 Hématologie
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Biophysique et Médecine Nucléaire
 Laboratoire Cytologie et Histologie
 Biologie Cellulaire
 Thérapeutique
 Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

A notre Président, le Professeur JANKY, Chef de Service de Gynécologie
Obstétrique du CHU de Pointe à Pitre

Merci d'avoir accepté la présidence de
ce jury.

Veillez accepter l'expression
de mon profond respect.

A Messieurs les membres du Jury, Professeur DAVID, Professeur HIESSE,
Professeur STEPHAN

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury.
Qu'il me soit permis de vous remercier d'avoir
accepté de juger mon travail. Je vous exprime toute
ma considération.

A mon Directeur de Thèse, Docteur KADHEL

Je vous suis reconnaissante
de m'avoir guidée et épaulée dans
l'élaboration de ce travail.
Veuillez agréer l'expression de
mes sentiments respectueux.

A mon père, malgré ton absence tu as toujours été à mes côtés, toi qui a été coupé dans ton élan et ta jeunesse, tu n'as pu exercer ton art. Aujourd'hui, je finis ce que tu as commencé et c'est ton nom qu'endossera ce diplôme.

A mon grand-père, merci de m'avoir guidé tout le long de mes études, de m'avoir transmis ta curiosité et ta soif d'apprendre, l'amour du travail et la persévérance. Merci pour ta rigueur et ton dévouement sans limites qui m'a permis de traverser les obstacles de la vie.

A ma grand-mère, pour m'avoir transmis ta culture, toi qui a su m'inculquer le sens des valeurs et la moralité, merci de m'avoir fait partager ta philosophie bouddhiste qui m'accompagne et me guide jour après jour.

A ma mère, femme d'exception pour son altruisme, son abnégation et son sens du sacrifice. Je ne te dois pas seulement la vie, tu es ma source d'inspiration, mon exemple devant les épreuves difficiles. Mon respect à ton égard est sans bornes. A présent, c'est à moi de te porter sur mes ailes.

A mon frère, le lien qui nous lie est plus que fraternel, tu es mon alter ego, mon soutien le plus fiable, le socle sur lequel j'ai grandi et sur lequel je me construis.

A mon oncle, père de substitution durant mon enfance, tu as été un exemple et un guide. Merci de m'avoir ouvert tes portes et de m'avoir montré la voie.

A Laurent, mon âme sœur depuis dix ans, les épreuves que nous avons traversées nous ont consolidés, sachons préserver et sublimer ce précieux trésor qui ne demande qu'à perdurer.

Merci à tous mes Maîtres qui m'ont enseignée leur savoir et transmis leur expérience, pour leur patience et leur pédagogie sans qui mon parcours serait pauvre et inachevé.

A mes amis, Nathalie, Laurence, Claude-Charles, Claire, François, Sabrina, Jérôme et Manuela, Marie-Pierre, Patrick et Lise, Sandrine, Sophie. Merci pour votre amitié qui a traversé les océans, pour votre présence et votre soutien.

A mes amis de Guadeloupe, Sabine, Cyrille, Jérôme, Clarisse, Julien (les 3), Assef, Alexandra et Régis, Géraldine et Cyril, Amélie, Stéphanie et Grégory, Ulysse, Mélinda, Pierrick, Axel, Stéphan, Aurélien, Stéphane, Rémi, Manuel, Sophie, Xavier, Géraldine et Maurice, Franky et Bertille, Magalie, Cindy, Cécile, Thibault et Laurence, Christophe, Marilyne, Matthieu. Votre rencontre a illuminé ma vie durant cette année passée en Guadeloupe, merci pour votre optimisme, votre joie de vivre et votre convivialité.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales pour la gentillesse et la disponibilité dont elles ont fait preuve au cours de mon travail de recherche.

Et merci à tous ceux que je n'ai pu citer, à ceux qui ont cru en moi et dont la présence discrète m'a encouragée et permis d'avancer.

SOMMAIRE

A- RAPPELS

B- ETUDE PROSPECTIVE DU SERVICE DE GYNECOLOGIE

C- DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE

A. RAPPELS

1. Les grossesses extra-utérines (GEU)

1.1 Introduction

La GEU est définie comme l'implantation d'une grossesse en dehors de l'utérus. Cette définition exclut les grossesses interstitielles, cornuales et cervicales. Malgré les avancées des techniques de biologie et de radiologie, son diagnostic reste encore difficile alors que sa prise en charge précoce pourrait éviter un grand nombre de séquelles tubulo-péritonéales et de stérilité.

Cette pathologie reste potentiellement létale. Aux Etats-Unis, elle est responsable de 9% des morts maternelles (1) et grève la fertilité des patientes. Un diagnostic précoce et une prise en charge avant le stade symptomatique permettent aujourd'hui d'utiliser des traitements de moins en moins invasifs, allant de l'abstention thérapeutique au traitement chirurgical, en passant par le traitement médical.

1.2 Épidémiologie

Au cours des décennies 1970 et 1980, la fréquence de la grossesse extra-utérine a doublé ou triplé dans les pays industrialisés. Au début des années 1990, l'estimation du taux d'incidence était de 1,2 à 1,4% des grossesses et environ 20 pour 1000 naissances.

En France, on estime que chaque année 15000 femmes auront une grossesse extra-

utérine, 2 à 5 vont en mourir, 4000 environ auront des problèmes de fertilité ultérieure et 1000 devront recourir à la procréation médicalement assistée (PMA) (2).

Actuellement, la tendance n'est pas univoque puisque l'incidence augmente chez les femmes sans contraception alors qu'elle diminue chez les autres. L'incidence actuelle est de l'ordre de 2 GEU pour 100 naissances, 75% d'entre elles étant ampullaires (3).

La mortalité est faible en France, de l'ordre d'un cas déclaré par an, la morbidité immédiate est dominée par les risques liés à une rupture tubaire et ses conséquences (transfusion, transfert en réanimation)

Le progrès dans la stratégie diagnostique et la prise en charge thérapeutique diminuent la fréquence des ruptures cataclysmiques, le nombre de laparotomies et fait glisser, avec les années, la GEU d'un traitement chirurgical avec hospitalisation vers un traitement médical en externe, moins coûteux.

1.3 Facteurs de risque

La connaissance des facteurs de risque a trois intérêts (4) : permettre une prévention primaire de la GEU en éliminant les facteurs de risque (préservatifs et antibiothérapie rapide et efficace des infections à chlamydia, campagne anti-tabac), permettre une prévention secondaire en dépistant la GEU dans les populations à risque, et enfin, tenter d'éviter une récurrence.

1.3.1 Les infections pelviennes

Les maladies sexuellement transmissibles (MST) et leurs complications (salpingites, pelvipéritonites) représentent le facteur de risque principal de grossesse extra-utérine. Le germe le plus fréquemment en cause semble être *Chlamydia Trachomatis*. Il existe une liaison forte entre la positivité de la sérologie à *Chlamydia* et le risque de GEU. Les infections génitales expliqueraient 50% des cas de GEU par l'intermédiaire d'un mécanisme d'altération séquellaire de l'anatomie tubaire. La fréquence des formes frustrées ou infra cliniques de salpingites explique que la sérologie à *Chlamydia* est le témoin principal de l'antécédent d'infection pelvienne.

1.3.2 Le tabac

Plusieurs études cas témoins ont objectivé une liaison très forte après prise en compte du rôle des maladies sexuellement transmissibles (facteurs de confusion possible) entre tabac et GEU. Il existe un effet dose, c'est-à-dire que plus le tabagisme est important, plus le risque de GEU est élevé. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont proposées : toxicité directe de la nicotine sur la motilité tubaire, action anti-œstrogénique de la nicotine. Actuellement, près de 20% des GEU peuvent être attribuées exclusivement au tabac.

1.3.3 Antécédents chirurgicaux pelviens

L'antécédent de chirurgie tubaire ou de traitement chirurgical préalable d'une GEU représente un risque important de GEU. Cependant la chirurgie tubaire est en

général pratiquée pour traiter des pathologies tubaires ou une GEU; il est donc difficile de savoir si c'est le geste chirurgical qui est en cause ou les conditions qui ont amené à pratiquer ce geste chirurgical.

1.3.4 Rôle des méthodes contraceptives

L'utilisation passée d'un stérilet semble élever modérément le risque de GEU soit par l'intermédiaire d'infections pelviennes associées, soit par un rôle propre encore mal compris. D'autre part, la présence d'un stérilet augmente aussi le risque.

Si l'on étudie le risque de grossesse extra-utérine lié à l'utilisation d'une contraception au moment de la conception, il faut faire appel à un groupe témoin composé de femmes non enceintes. Dans ce cas de figure, aucune augmentation du risque n'est observée et, l'on note un taux élevé de GEU de manière relative par rapport à l'ensemble des grossesses intra-utérines considérées comme échec de la contraception. Ce risque est similaire pour les pilules oestro-progestatives et surtout les micropilules.

1.3.5 PMA et inducteurs de l'ovulation

L'infertilité est un facteur de risque de GEU, les médicaments utilisés en procréation médicalement assistée (PMA) pourraient également jouer un rôle en perturbant le transport tubaire (5)

4 à 5% des grossesses obtenues après fécondation vitro sont des GEU, ce taux est supérieur de 2 à 3 points par rapport à la population générale (6). Ces grossesses

sont expliquées par le reflux de l'embryon dans la trompe malade (7). La gravité des GEU qui surviennent au cours des PMA tient au fait que 1% des grossesses sont hétérotopiques (8), dans ce cas, la visualisation d'une grossesse intra-utérine n'écarte en rien une GEU qui peut lui être associée.

D'autre part, les inducteurs de l'ovulation comme le citrate de clomifène semble augmenter de façon très importante (X4) le risque de GEU indépendamment des techniques de procréation médicalement assistée et des facteurs d'infertilité (MST, pathologies tubaires) par l'effet d'une action anti-œstrogène.

1.4 Localisations de la grossesse extra-utérine

La localisation tubaire est la plus fréquente (96 à 99% des cas).

Le plus souvent, la GEU est localisée dans l'ampoule (60 à 92%) (9). Anatomiquement, ce segment est large et extensible. Les signes cliniques sont donc relativement tardifs et la rupture de la trompe est précédée d'un syndrome fissuraire.

L'isthme est une localisation plus rare (8 à 25%). Il est de petit calibre et peu extensible du fait de la forte musculature tubaire. Les signes cliniques sont donc précoces, avec une évolution rapide vers la rupture.

Les localisations interstitielles sont rares (2%). La rupture est la règle, elle se produit dans une zone très vascularisée.

En cas de localisation pavillonnaire, la trompe n'est pas distendue. Le risque de rupture est faible, ces GEU peuvent guérir spontanément par « avortement

tuboabdominal » (évacuation par le pavillon de l'œuf ectopique par défaut de vascularisation nécessaire à son implantation). Cependant de façon exceptionnelle, l'évolution de la grossesse peut poursuivre et aboutir à une grossesse dite abdominale.

Les localisations ovariennes sont rarissimes (moins de 1%). Le trophoblaste peut siéger en surface de l'ovaire ou en profondeur dans le corps jaune.

Les GEU abdominales pures correspondent à l'implantation du trophoblaste sur le péritoine. Elles sont exceptionnelles et posent le problème de la date et du type d'intervention.

Il existe par ailleurs des GEU gémellaires, bilatérales ou hétérotopiques associant une grossesse intra-utérine et une GEU. Les grossesses hétérotopiques doivent être recherchées systématiquement à l'échographie car si leur fréquence est estimée à 15 pour 10000 grossesses spontanées, elle peut atteindre 1% avec les techniques de procréation médicalement assistée.

1.5 Diagnostic

1.5.1 Symptomatologie clinique

Avant tout le premier temps de la consultation passe par l'interrogatoire et la recherche de l'ensemble des facteurs de risque précédemment cités.

La symptomatologie de la GEU est hétérogène allant de la forme asymptomatique de découverte fortuite à l'état de choc hémorragique. C'est dire à quel point l'examen clinique peut être pauvre et non fiable; la triade aménorrhée-douleurs abdominales-

métrorragies ne correspond qu'aux formes évoluées et l'objectivation d'une masse latéro-utérine est rare. La répartition de fréquence des différents symptômes est présentée dans le tableau I (10).

Aucune sémiologie douloureuse n'est spécifique, la douleur pouvant parfois même être absente. Trois signes cliniques semblent contributifs au diagnostic : la douleur à la mobilisation utérine, la douleur à décompression ou la défense abdominale. Aucun des signes ou des symptômes décrits n'a de valeur prédictive négative suffisante pour éliminer de diagnostic de GEU.

A l'inverse, la présence d'un de ces trois signes doit faire suspecter le diagnostic de rupture tubaire jusqu'à preuve du contraire, de même que l'existence de scapulalgies, de lipothymies ou d'instabilité hémodynamique.

Symptômes et signes physiques	Fréquence (%)
Douleurs abdominales	87 à 99
Aménorrhée	61 à 79
Métrorragies	48 à 86
Signes sympathiques de grossesse	23
Syncope	6 à 37
Douleur scapulaire	5 à 22
Expulsion de la caduque	6 à 7
Douleur à la palpation abdominale	97 à 99
Douleur à la palpation annexielle	87 à 99
Signes d'irritation péritonéale	71 à 76
Masse annexielle	32 à 53
Augmentation du volume utérin	6 à 30
Choc	2 à 17

Tableau I : Fréquence des symptômes et signes physiques dans les grossesses extra-utérines

Devant l'un de ces signes évocateurs de GEU, affirmer la gravidité est fondamental car sa méconnaissance est à l'origine de l'erreur diagnostique.

Dans 95% des cas, l'ubiquité du tableau clinique impose la réalisation d'examen complémentaires.

1.5.2 Bilan para clinique

Le couple β -hCG-échographie reste indispensable en cas de suspicion de GEU. Les dosages biochimiques ont l'intérêt, contrairement à l'échographie, de ne pas être opérateurs-dépendants et d'être disponible à moindre coût.

1.5.2.1 Dosage de l'hCG plasmatique

L'hCG (Human Chorionic Gonadotrophin) est une hormone glycoprotéine produite par le blastocyste avant l'implantation et donc présente dans le sang maternel très précocement. Elle est composée de deux sous-unités alpha et bêta. Le développement des techniques radio-immunologiques, immunoradiométriques ou immuno-enzymométriques utilisant les anticorps monoclonaux a augmenté la sensibilité, la spécificité et la rapidité des dosages de l'hCG.

Le taux sérique atteint sa valeur maximale entre 8 et 10 semaines de grossesse, puis décroît. L'utilisation des anticorps monoclonaux anti-hCG permet de dépister et de quantifier l'hCG dans le plasma dès le 8^{ème} jour post-ovulatoire, soit dès le 22^{ème} jour du cycle, donc avant le retard de règles. Mais la valeur absolue ne renseigne ni sur le siège, ni sur le terme de la grossesse.

Le dosage qualitatif d'hCG est le seul examen qui, négatif, exclut le diagnostic de GEU aigue. Le dosage quantitatif quant à lui, permet d'orienter vers une GEU lorsque les taux sont entre 10 et 100 000 UI/L et qu'il n'existe pas de sac intra-utérin visualisé.

La cinétique des β -hCG a un intérêt diagnostique, le temps de doublement étant de 48h dans la plupart des GIU évolutives, 17% des GEU ont un temps de doublement normal tandis que 15% des GIU évolutives ont une augmentation de moins de 66% après 48h (11). A J4, une diminution de plus de 50% des β -hCG rend la fausse couche spontanée très probable, une élévation de plus de 50% rend la GIU possible et enfin une diminution ou une élévation de moins de 50% rendent le diagnostic de GEU plus probable. Il est aujourd'hui démontré qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de β -hCG et le risque de rupture tubaire (12).

Quelles que soient les circonstances, la confrontation de l'évolutivité biologique et de l'évolutivité échographique est indispensable au diagnostic.

1.5.2.2 L'échographie

L'amélioration du plateau technique et de l'échographie (amélioration des échographes, des sondes et disponibilité des sondes endo-vaginales) a permis d'énormes progrès dans la sémiologie de l'image. Cependant son interprétation reste entièrement dépendante de l'opérateur, ce qui implique que ce dernier connaisse parfaitement le contexte clinique et les résultats biologiques afin de définir au mieux les critères d'évolutivité d'une éventuelle GEU.

La voie endo-vaginale reste l'abord de choix augmentant la sensibilité du diagnostic, permettant dans plus de 2/3 des cas de découvrir une GEU avant la rupture tubaire. Elle permet surtout la quasi exclusion du diagnostic de GEU si elle localise l'œuf dans la cavité utérine.

La sémiologie échographique repose sur l'analyse de signes directs et indirects de GEU :

— signes directs

Vacuité utérine : la non visualisation d'un embryon ou d'une vésicule ombilicale au sein d'un sac ovulaire intra-utérin, caractérisé par une localisation excentrée et une structure comportant une double couronne trophoblastique, permet d'exclure la GEU en dehors du contexte de PMA (toujours se méfier d'une grossesse hétérotopique). En cas de doute l'échographie doit être confrontée au dosage plasmatique quantitatif d'hCG. Les seuils discriminants pour visualiser un sac gestationnel intra-utérin sont de 1500 UI/L par voie endo-vaginale et de 2500 UI/L pour la voie abdominale.

Dans 48 à 69% des cas (13), visualisation d'un **sac gestationnel extra-utérin** comportant ou non un embryon avec une activité cardiaque (6 à 16% des cas) ou contenant une vésicule vitelline, ou un embryon sans activité cardiaque.

L'hématosalpinx, masse latéro-utérine hétérogène et échogène qui se trouve dans l'axe de la trompe et distincte de l'ovaire, porteur du corps jaune, est retrouvé dans 80% des GEU avec une spécificité de 90%.

— signes indirects

Épanchement péritonéal : hématoçèle ou hémopéritoine localisés dans le cul de sac de Douglas. La valeur diagnostique de l'épanchement augmente avec son volume. Lorsqu'il atteint les gouttières pariétocoliques, l'indication opératoire est

formelle. A noter que dans 25% des grossesses il peut exister un épanchement péritonéal minime correspondant à la rupture d'un kyste lutéal. Cependant lorsqu'il est absent, il n'exclut pas le diagnostic de GEU.

Déidualisation de l'endomètre : l'étude de Mehta (14) a démontré que l'épaisseur de l'endomètre ne permettait ni d'exclure ni d'affirmer une GEU. Ainsi en cas de GEU, l'épaisseur endométriale varie de 2 à 20mm, alors qu'elle varie de 2 à 22mm dans les GIU évolutives. L'étude de Spandorfer (15) a également démontré que 11% des GEU avaient un endomètre de plus de 8mm et que 24% des GIU (évolutives ou non) avaient un endomètre de moins de 8mm.

1.5.2.3 Dosage de la progestéronémie

Durant les premières semaines de gestation, la progestérone est synthétisée par le corps jaune, stimulé par les facteurs lutéotrophiques émis par l'embryon implanté. Durant cette période la progestéronémie reste stable, ce qui est un bon reflet de l'évolutivité de la grossesse. Sa demi-vie de 10 min fait qu'en cas de grossesse pathologique son taux décroît rapidement avant celui de l'hCG dont la demi-vie est de 36 h. Ainsi la progestérone apparaît comme un paramètre précis de l'évolutivité d'une grossesse. Lorsque son taux est supérieur à 25 ng/mL, elle permet d'exclure le diagnostic avec une sensibilité supérieure à 97%. Lorsque son taux est inférieur à 5 ng/mL, elle permet d'exclure le diagnostic de GIU évolutive. Mais sur le plan diagnostique, son dosage n'a pas d'intérêt si le taux est en dessous de 25 ng/mL et il n'a pas de valeur localisatrice dans la GEU.

1.5.2.4 Autres examens complémentaires

Les dosages d'oestradiolémie, de créatine kinase, CA 125, fibronectine cervicovaginale, des molécules à tropisme vasculaire (VEGF), de la rénine et pro-rénine n'ont aucune valeur diagnostique.

La culdocentèse voit ses indications diminuer devant la suprématie de l'échographie mais elle reste de mise lorsque le dosage des β -hCG et l'échographie sont indisponibles.

L'analyse du produit de curetage à la recherche de villosités choriales est peu sensible (70%) et l'absence de matériel trophoblastique ne permet pas le diagnostic formel de GEU. L'utilisation d'une canule d'aspiration, moins invasive, n'améliore pas la sensibilité du dépistage.

Les techniques d'imagerie comme l'hystéroscopie ou la microcoelioscopie n'ont pas démontré leur supériorité par rapport au couple β -hCG/échographie. Seule l'imagerie par résonance magnétique (IRM) aurait un intérêt selon une étude japonaise (16) avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 100% mais au prix d'un surcoût certain.

1.5.3 Algorithmes diagnostiques

La conjonction de la symptomatologie clinique, des examens biologiques et des données échographiques a permis de proposer des algorithmes diagnostiques indiquant une stratégie médicale pour la prise en charge des GEU. Cette prise en charge est passée par 3 étapes : la laparotomie des années 1970, la coelioscopie des

années 1980 et le traitement médical des années 1990.

Deux auteurs ont proposé de tels algorithmes : Stovall (17) (fig 1) et Barnhart (18) (fig 2).

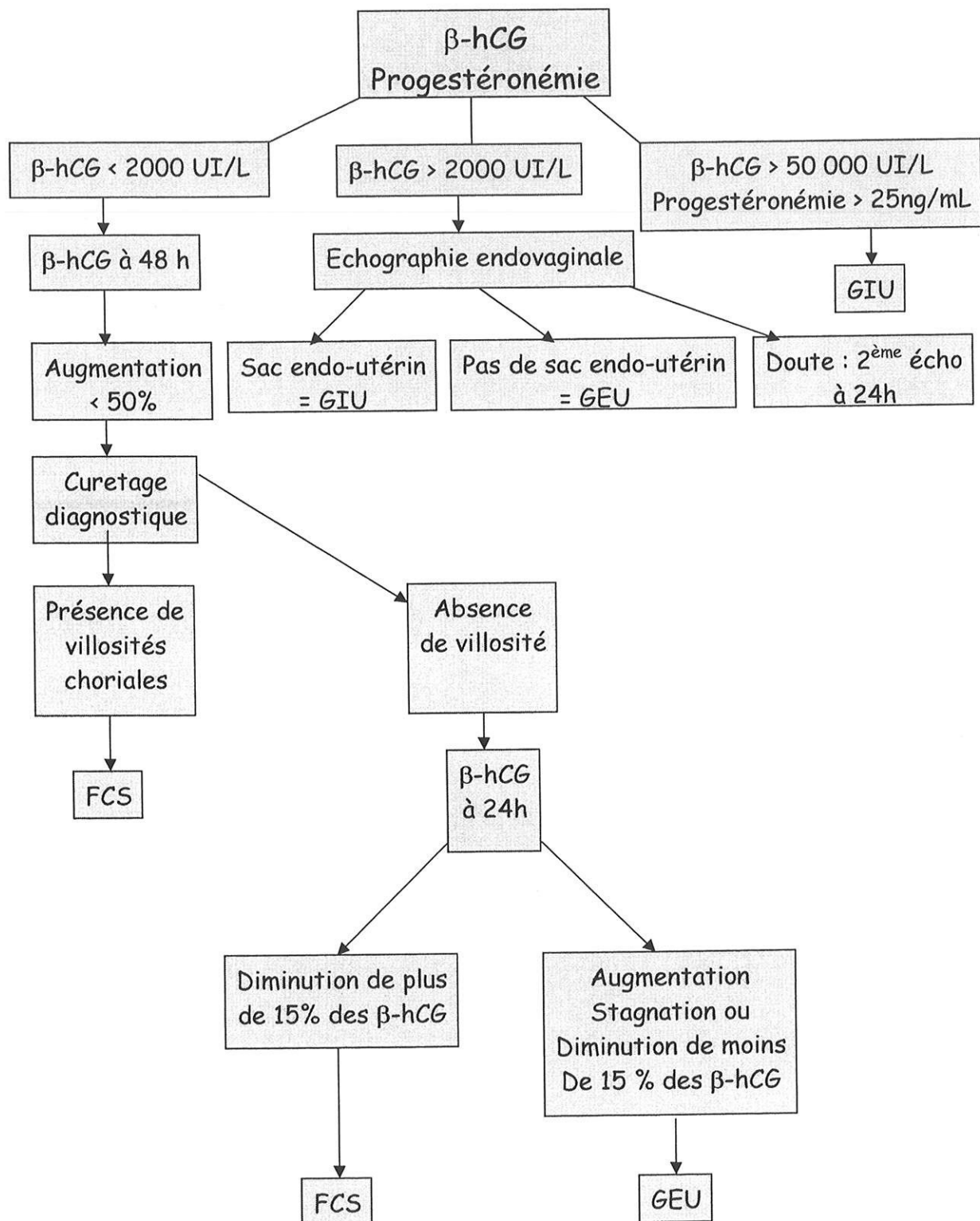


Figure 1 : Algorithme de Stovall, 1999

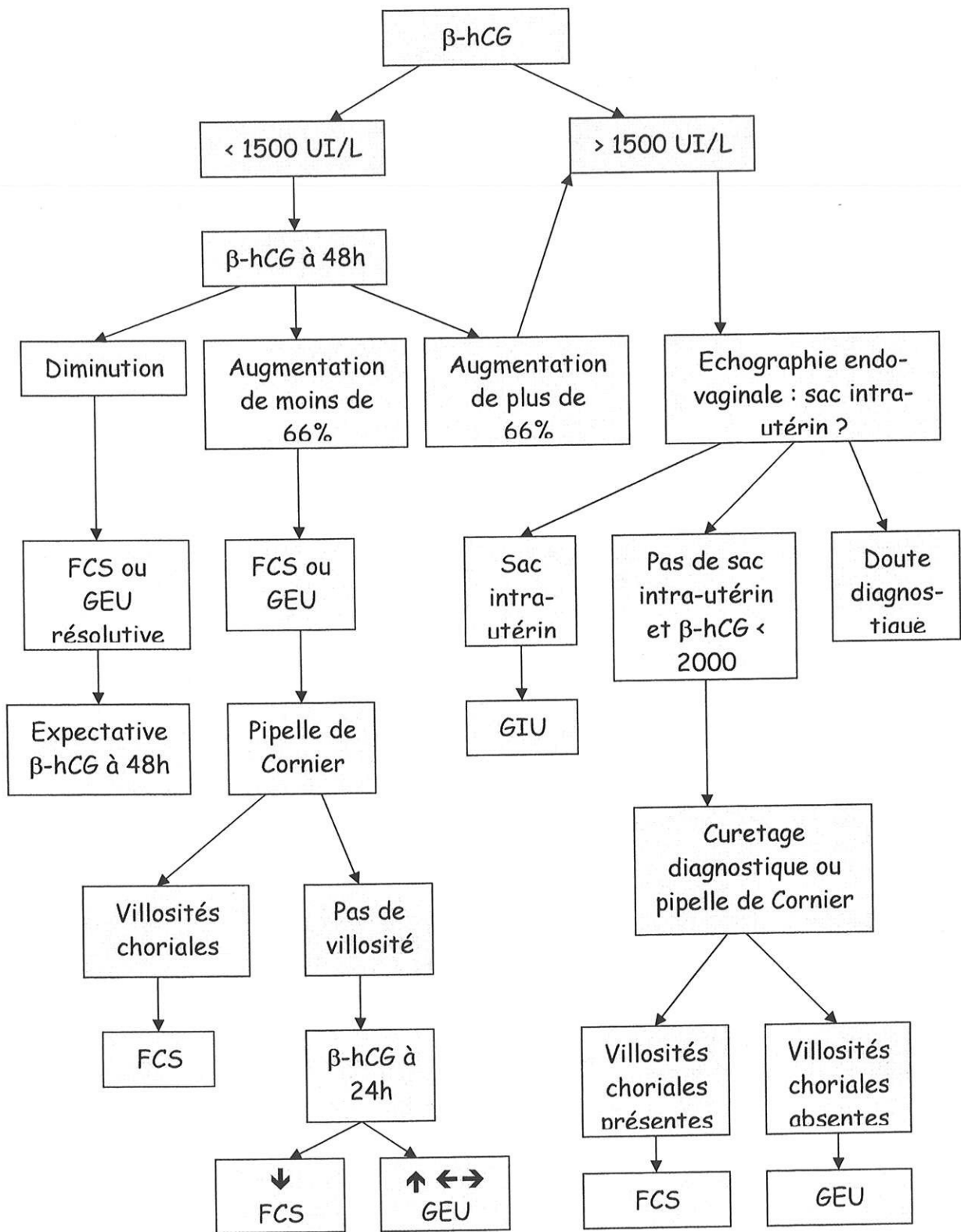


Figure 2 : Algorithme de Banhart

En pratique, on préférera l'algorithme de Carson, plus récent (dossier FMC, février 2005, la Revue du praticien Gynécologie Obstétrique) et plus réaliste :

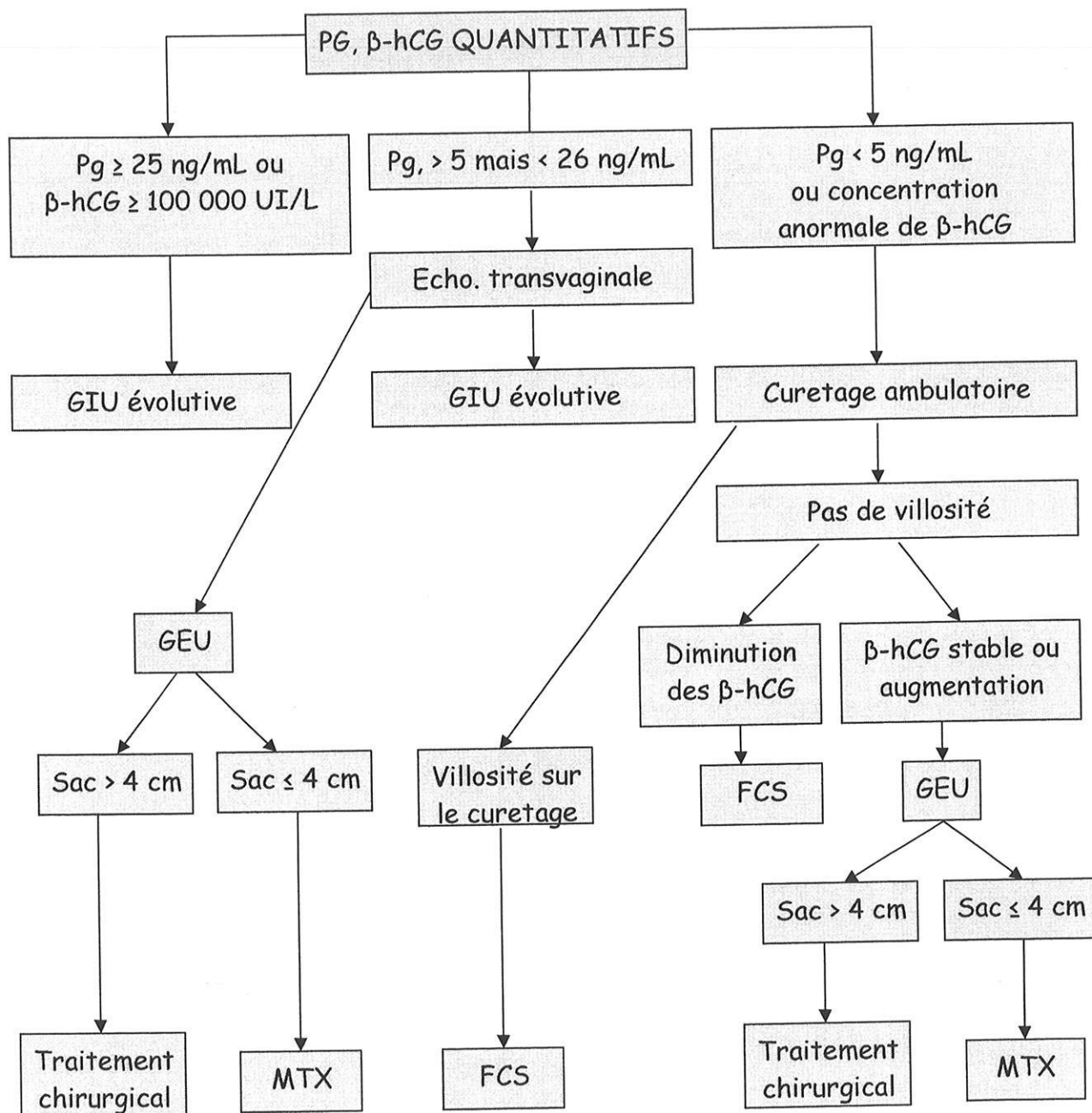


Figure 3 : Algorithme de Carson

2. Thérapeutique des grossesses extra-utérines

Depuis la publication princeps de Tanaka (19) en 1982, le traitement médical de la GEU par MTX s'est développé et s'est imposé comme une alternative au traitement chirurgical laparoscopique.

En effet, la conjonction de la symptomatologie clinique, du dosage quantitatif des β -hCG et de l'échographie intra vaginale a rendu possible le diagnostic précoce et plus sûr de la GEU et donc sa prise en charge adaptée. Dans cette démarche, la cœlioscopie ne devrait plus avoir sa place comme méthode diagnostique, laissant une place prépondérante au couple β -hCG/échographie, éventuellement réévalué à 48h ou plus tardivement.

La qualité de la démarche diagnostique a donc ainsi permis d'affiner la stratégie thérapeutique, ce qui fait évoluer la GEU d'un traitement essentiellement chirurgical vers un traitement médical pur dans 1/3 des cas.

Les moyens thérapeutiques actuellement disponibles, du moins invasif au plus invasif sont les suivants :

- expectative
- traitement par Méthotrexate
- micro cœlioscopie
- cœlioscopie avec salpingotomie
- cœlioscopie avec salpingectomie
- laparotomie

2.1 L'abstention thérapeutique

Il est estimé qu'environ 20% des GEU régresseront spontanément ; cette prise en charge est fondée sur la possibilité d'involution spontanée des grossesses ectopiques précoces (20). Les indications sont limitées :

- GEU asymptomatique
- Hémodynamique et hémocrite stables
- Absence d'image échographique
- β -hCG < 1000 UI/ml
- Taux de progestérone plasmatique < 5 ng/ml (signe de non évolutivité de la grossesse)

La surveillance médicale doit être rapprochée et rigoureuse avec dosages itératifs des β -hCG plasmatiques, de l'hématocrite et répétition d'échographies. Les patientes doivent être informées du risque d'échec de cette méthode entraînant une intervention secondaire.

Ce traitement comporte certains inconvénients : la persistance du produit de conception dans la trompe, même lysé, peut provoquer des dégâts pouvant être responsables d'obstruction secondaire (21), facteur d'infertilité secondaire pour la patiente. Le suivi des β -hCG ne reflète que l'évolution du cyto-trophoblaste, mais pas celle du syncytio-trophoblaste, lequel peut, en se développant, envahir la paroi des vaisseaux tubaires et être responsable d'un hémopéritoine.

L'expectative a donc des indications bien limitées et la patiente doit être informée et consciente des risques encourus.

2.2 Le traitement médical

La GEU traitée par MTX représente une alternative intéressante au traitement coelioscopique conservateur. 20 à 25% de l'ensemble des GEU pourraient être traités médicalement avec un taux de réussite comparable au traitement laparoscopique (de nombreux essais randomisés ont démontré qu'il n'existait pas de différence significative entre le traitement médical pur et le traitement coelioscopique conservateur). Ce traitement impose néanmoins une adhésion totale de la patiente au protocole de surveillance qui doit être rigoureux.

Il paraît alors légitime de proposer le traitement le moins invasif possible à condition de respecter certains critères d'inclusion.

2.2.1 Posologies et voies d'administration

Tanaka a été le premier en 1982 à rapporter le traitement d'une grossesse interstitielle par le MTX (19). Rappelons que le MTX n'a pas l'AMM pour le traitement des GEU (selon la fiche technique du laboratoire MERCK)

Dans le traitement des GEU, trois schémas thérapeutiques sont possibles : l'injection intramusculaire monodose, multidoses et l'injection in situ.

2.2.1.1 Injection in situ

L'injection locale permet, tout en utilisant des doses plus faibles (100mg), d'obtenir des concentrations plus élevées de MTX localement dans le but de diminuer les effets secondaires généraux.

Plusieurs techniques ont été proposées : cathétérisation tubaire transcervicale contrôlée par salpingographie sélective (40) ou falloposcopie (41). Malgré le fait que cette technique présente un avantage diagnostic et thérapeutique, elle nécessite une certaine expérience, ce qui explique qu'elle soit actuellement employée par peu d'équipes.

L'injection in situ de MTX par laparoscopie a également été réalisée avec des résultats inférieurs à ceux du traitement chirurgical par coelioscopie. Son indication est donc réservée aux GEU d'accès chirurgical difficile (ovariennes ou interstitielles) ou de traitement chirurgical périlleux du fait d'adhérences loco-régionales étendues et denses.

Les adhérences pelviennes ne sont pas une contre-indication absolue pour la coelioscopie ; en effet il est toujours possible de réaliser un pneumopéritoine et de mettre en place des trocarts de petit calibre. L'intérêt de l'injection in situ de MTX est qu'elle ne nécessite qu'un accès réduit à la grossesse ectopique (taille de l'aiguille d'injection).

Le taux d'efficacité est de 76%, et les taux de GIU, de perméabilité tubaire et de récurrence de GEU ne sont pas améliorés (42). De plus des effets secondaires ont été observés (43) : c'est donc une technique invasive qui n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport à la voie générale.

2.2.1.2 Voie générale

Pour mémoire, la voie orale reste anecdotique, elle a été utilisée pour traiter les GEU persistantes après salpingotomies (avec un taux d'hCG résiduel bas). C'est la voie intramusculaire qui prône selon deux protocoles :

- Les doses répétées :

Ce schéma est répandu dans les pays anglo-saxons. Le traitement consiste en 4 injections intramusculaires de 1mg/kg, 1 jour sur 2, en alternance avec de l'acide folinique pour limiter les effets secondaires. Un dosage de β -hCG est réalisé à J14 et un échec est défini par un taux supérieur à 40% du taux initial (23). Entre 1982 et 1997, 338 cas ont suivi ce protocole (42) avec un taux de succès de 93%, un taux de trompes perméables de 58% et un risque de récurrences de GEU à 7%.

En France, ce protocole est peu utilisé en raison de sa toxicité ; en effet, dans sa série, Hajenius observe 4% d'effets secondaires graves (23), à type de cytolyse hépatique, thrombopénie....

- La dose unique :

C'est la plus utilisée en France, elle consiste en une injection intramusculaire unique à la dose de 50mg/m² ou 1mg/kg. Un dosage de β -hCG est réalisé à J4 et J7. L'échec est défini si le taux à J7 n'a pas baissé de 15% par rapport à J4. Dans ce cas, une 2^{ème} dose peut être administrée dans les mêmes conditions. Si le taux a diminué de 15% ou plus, un dosage hebdomadaire suffit jusqu'à atteindre un taux

<15 UI/L. Un maximum de 3 injections est réalisé. A l'issue de ces 3 injections, si les β -hCG ne diminuent pas, la patiente devra bénéficier d'un traitement chirurgical.

Dans une étude comprenant 393 femmes (42), le taux de succès après une injection était de 79%, 8% ont bénéficié d'une 2^{ème} injection et le succès global s'élevait à 87%. Le taux de trompe perméable et de fertilité ultérieure est semblable à celui du protocole à injections multiples.

Les études de pharmacocinétique (44) ont montré des taux de MTX sériques comparables ainsi que des taux résiduels à 48h à la limite de la détection, quelle que soit la voie d'administration. Cette décroissance rapide des taux rend inutile l'adjonction d'acide folinique pour prévenir les effets secondaires du MTX.

Pour information, d'autres molécules ont été utilisées dans le traitement médical de la GEU : le chlorure de potassium intratubaire, le glucose hyperosmolaire, l'actinomycine, les prostaglandines F2alpha ou E2, les anticorps monoclonaux anti-hCG...

2.2.1.3 Protocole MTX proposé

Le protocole du service est disponible en annexe 1

J0 1^{ère} consultation : forte suspicion de GEU, bilan préthérapeutique, consentement éclairé donné à la patiente

J1 1^{ère} injection de MTX (1mg/kg) en ambulatoire

J4 dosage sérique de l'hCG

J7 dosage sérique de l'hCG

→ si le taux baisse de plus de 15% entre J0 et J7, dosage hebdomadaire de l'hCG jusqu'à ce que le taux < 20 UI/L.

→ si le taux à J7 > J0 ou que le taux baisse de moins de 15%, 2^{ème} injection de MTX dans les mêmes conditions (bilan sanguin, dose 1mg/kg, dosage à J4 et J7)

TOUT SIGNE CLINIQUE DOUTEUX DOIT FAIRE CONSULTER

Tableau II.- Protocole proposé pour le traitement médical des GEU (45)

Une fois l'injection de MTX faite, la patiente peut regagner son domicile, au repos de préférence les premiers jours. De nombreux conseils lui sont prodigués (cf 2.2.5). Les rapports sexuels sont à éviter les premières semaines. En effet, il n'est pas rare d'observer une aggravation de l'hématosalpinx en cas de poursuite des

rapports sexuels, ce qui constitue un risque accru de rupture tubaire alors que le taux de β -hCG diminue.

En cas d'une dose unique, on ne reconstrôle pas le bilan biologique préthérapeutique. En revanche, si une 2^{ème} injection est nécessaire, un contrôle est fait et répété sept jours plus tard.

Le principal problème de la surveillance sera l'évaluation des douleurs pelviennes qui sont signalées dans 30 à 60% des cas (46). Ces coliques tubaires posent le délicat problème d'un éventuel syndrome fissuraire. En cas de doute, une hospitalisation est demandée et la conduite à tenir sera fondée sur des critères objectifs comme l'apparition d'un péritonisme abdominal, une instabilité hémodynamique, une baisse de l'hématocrite....

La relative simplicité du protocole ne doit pas faire penser que le suivi d'un tel traitement ambulatoire est banal. Bien au contraire, cette surveillance est relativement contraignante car elle impose une disponibilité, une rigueur de l'équipe médicale et une bonne compliance de la patiente. La surveillance sera clinique, biologique et échographique.

2.2.2 Indications du traitement médical par MTX

Afin d'affiner les indications et de confirmer le caractère éligible de la patiente, des scores objectifs ont été proposés dont le plus utilisé est le score préthérapeutique de Fernandez (22):

	1	2	3
Terme (Semaines d'aménorrhée)	> 8	7-8	< 6
Taux de β -hCG (UI /L)	< 1000	1000-5000	> 5000
Taux de progestérone (ng/ml)	< 5	5-10	> 10
Douleurs abdominales	Absentes	Provoquées	Spontanées
Hématosalpinx (cm)	< 1	1-3	> 3
Hémopéritoine (ml)	0	1-100	> 100

Tableau III : Score pré-thérapeutique de Fernandez

Chaque élément est coté de 1 à 3 et il est ensuite additionné.

Lorsque ce score est strictement inférieur à 13 et que la GEU est pauci symptomatique, le traitement médical peut être proposé. Cependant, nous retiendrons essentiellement les indications portées dans le tableau IV :

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> - Hémodynamique et l'hématocrite sont stables - Bonnes compréhension et compliance au traitement - GEU pauci-symptomatologique - Hématosalpinx < 4 cm - Absence d'hémopéritoine important 	<ul style="list-style-type: none"> - Patiente multiopérée ou obèse - Contre-indication à l'anesthésie générale - GEU interstitielle ou ovarienne - Adhérences pelviennes importantes - GEU sur une trompe opérée ou dans le cadre d'une fécondation in vitro - Rattrapage des échecs de la chirurgie coelioscopique (taux de β-hCG post-opératoires élevés)

Tableau IV : Indications du traitement médical par MTX

2.2.3 Contre-indications du traitement médical par MTX

2.2.3.1 CI liées au MTX

Elles sont directement liées à la molécule elle-même et à son métabolisme :

- Anomalies du bilan hépatique (ASAT ou ALAT supérieurs à deux fois la normale)
- Anomalies du bilan rénal (créatinine supérieure à 133 mmol/L)
- Thrombopénie < 100 000/mm³
- Leucopénie < 2000/mm³
- Anémie
- Allaitement
- Maladie pulmonaire évolutive

En découle le bilan sanguin préthérapeutique avant injection de MTX :

- NFS
- Plaquettes
- ASAT - ALAT
- Urée, créatinine
- Groupe rhésus, RAI
- β -hCG quantitatif
- Progestéronémie

2.2.3.2 CI du traitement médical de la GEU

absolues	relatives
<ul style="list-style-type: none">- Etat hémodynamique instable- Epanchement extrapelvien- Mauvaises compréhension et compliance au suivi- Doute diagnostique nécessitant une coelioscopie diagnostique- ATCD de GEU homolatérale	<ul style="list-style-type: none">- Activité cardiaque présente- β-hCG > 10 000 UI/L

Tableau V : Contre indications du traitement médical

La plupart des auteurs (28) s'accordent à récuser d'emblée l'utilisation du MTX lorsque l'embryon présente une activité cardiaque ou que la concentration de β -hCG excède 10 000 UI/L.

La présence d'une activité cardiaque est considérée par certains comme une contre-indication absolue au traitement médical (23). Dans la série de Lipscomb (24), sur 44 patientes avec activité cardiaque fœtale, le taux de succès atteint 87,5%. Quoiqu'il en soit, le taux d'activité positive est significativement plus élevé dans le groupe des échecs (25).

La présence d'une activité cardiaque témoigne de l'activité d'une grossesse, les GEU avec activité cardiaque ont ainsi un taux de β -hCG plus élevé(4). Lipscomb (25)

relate qu'une activité cardiaque est présente dans 5% des GEU dont le taux de β -hCG < 5000 UI/L alors qu'elle existe dans 50% des GEU dont les β -hCG > 15 000 UI/L.

Au même titre qu'un taux de β -hCG supérieur à 10 000 UI/L, la présence d'une activité cardiaque est associée à un taux significativement plus élevé d'échecs et constitue une contre-indication relative au traitement médical par MTX.

2.2.4 Surveillance

La surveillance du traitement médical porte sur les dosages du taux de β -hCG : à J4 puis à J7 puis une fois par semaine jusqu'à atteindre un taux < 20 UI/L, c'est ce qu'on appelle le « délai de résolution » qui est en moyenne de 34 jours (24). Paradoxalement, juste après la première injection de MTX, on observe toujours une élévation immédiate des β -hCG dans les 4 premiers jours, liée à un relargage initial de l'hCG et une accélération initiale du métabolisme du cytotrophoblaste avec hypersécrétion d'hCG.

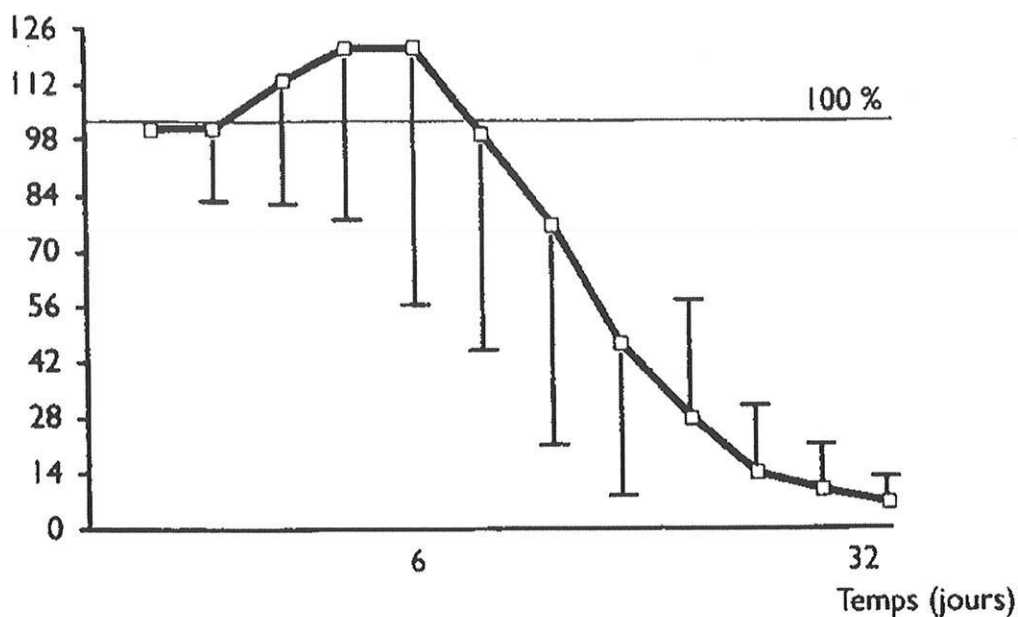


Figure 4 : Courbe de décroissance des β -hCG après traitement médical par MTX

La clinique et la biologie suffisent habituellement au suivi, l'indication échographique est l'existence d'une douleur pelvienne que l'on observe dans 20% des cas après le traitement médical et qui est due à une nécrose locale, voire à l'apparition d'un avortement tubo-abdominal lié au MTX.

Au moindre doute diagnostique sur une rupture tubaire, il faut envisager sans attendre la coelioscopie.

2.2.5 Effets secondaires du traitement médical par MTX

Ils procèdent à l'activité antinéoplasique sur les tissus hautement proliférants :

- Nausées, vomissements
- Stomatite

- Gastrite
- Alopécie réversible
- Anémie, thrombopénie, leucopénie
- Cytolyse hépatique
- Pneumopathie
- Recrudescence des douleurs abdominales
- Augmentation des β -hCG de J1 à J4

Conseils à donner aux patientes traitées par méthotrexate :

- ne pas prendre d'aspirine, ni d'AINS
- ne pas boire d'alcool
- ne pas avoir de rapport sexuel jusqu'à négativisation des β -hCG
- ne pas s'exposer au soleil
- boire au moins 1,5 L/jour
- faire des bains de bouche si stomatite
- consulter immédiatement en cas de malaise, syncope, douleur abdominale aiguë, tachycardie
- se rendre à chacune des visites prescrites afin de faire les dosages de β -hCG.

2.2.6 Résultats de la littérature sur l'efficacité du traitement médical par MTX

Le taux de succès est encourageant : de 70 à 90% selon les études, comparable à ceux de la coelioscopie conservatrice (23). Il semble que la concentration initiale de β -hCG soit le facteur prédictif le plus sensible de réussite de la technique ; en

effet le pourcentage de réussite passe de plus de 90% pour une valeur inférieure à 5 000 UI/L, à moins de 70% pour une valeur supérieure à 15 000 UI/L (25).

La perméabilité tubaire vérifiée par hystéro-salpingographie deux mois après la reprise des cycles est de 80 à 90% (26) (27).

Quant à la récurrence de la GEU, elle est plutôt liée à l'état des trompes préexistantes, elle survient selon les études dans 3 à 12% des cas, ce risque étant plus faible après MTX qu'après la chirurgie (28).

Enfin, la prise en charge médicale exclusive des GEU présente l'avantage d'un coût inférieur à une chirurgie coelioscopique (29).

Ces constatations justifient de proposer cette alternative en cas de GEU éligible.

2.3 Le traitement chirurgical

Le traitement chirurgical actuel de référence est la cœlioscopie. Les seules indications du traitement par laparotomie sont l'insuffisance de matériel endoscopique, l'inexpérience du chirurgien, l'état de choc très marqué contre-indiquant la cœlioscopie. En effet, de nombreuses études (30) ont montré des résultats similaires en terme d'efficacité, que le traitement soit endoscopique ou par laparotomie.

La principale question actuellement porte sur le choix entre traitement radical et traitement conservateur.

2.3.1 Techniques

- **Le traitement radical**

Ce traitement a été proposé initialement par J.B. Dubuisson (31), il s'agit d'une salpingectomie rétrograde (32). Le premier temps opératoire consiste en une toilette péritonéale avec évacuation de l'hémopéritoine et inspection de la cavité pelvienne.

La salpingectomie est commencée à l'isthme tubaire, puis l'opérateur remonte le long de la trompe jusqu'à l'artère tubaire, qui est coagulée et sectionnée. La pièce est ensuite extraite par un des trocards ou par l'intermédiaire d'un sac qui sera sorti après l'agrandissement d'une des incisions sus-pubiennes. Le contenu peut être préalablement aspiré afin de diminuer le volume à extraire.

- **Le traitement conservateur**

Il s'agit d'une salpingotomie antimésiale longitudinale (33) réalisée après toilette péritonéale et repérage de la GEU. La trompe pathologique est donc ouverte longitudinalement à la partie proximale de l'hématosalpinx, lieu d'insertion de la GEU, sur le bord opposé au mésosalpinx, par une pointe monopolaire ou au laser. Puis un module d'aspiration-lavage est introduit dans l'ouverture, permettant l'évacuation jusqu'à vacuité tubaire complète.

La trompe ne doit pas être suturée, la cicatrisation spontanée étant moins pourvoyeuse de séquelles que les sutures chirurgicales.

2.3.2 Indications et contre-indications

Le traitement coelioscopique est quasiment toujours réalisable. La seule réelle contre-indication est l'existence d'un hémopéritoine de très grande abondance, qui, en diminuant la visibilité et en occasionnant un état hémodynamique précaire, rend difficile l'utilisation des moyens coelioscopiques.

Les GEU de gros volume (> 6 cm) feront l'objet d'un traitement radical, alors que les GEU survenant dans des pelvis adhérentiels seront traités par traitement conservateur ou médical.

Les modalités de cette prise en charge doit tenir compte des éléments suivants (35) :

- l'âge et la parité
- les antécédents (stérilité, GEU, maladie infectieuse péritonéale, trompe unique, chirurgie abdominale, curetage, stérilet)
- les découvertes opératoires (rupture tubaire, importance de l'hémopéritoine, localisation de la GEU, trompes obturées ou pathologiques)

L'équipe de Pouly a essayé de mettre au point un score thérapeutique chirurgical de la GEU (34) permettant par un interrogatoire d'établir avant toute intervention le type de traitement à envisager. Des renseignements complémentaires sont recueillis au temps diagnostique de la coelioscopie.

Ce score a pour objectif d'aider le chirurgien à choisir le meilleur traitement pour chaque patiente.

Facteurs affectant de façon significative la fertilité après GEU	Poids statistique	Coefficient
Antécédent de GEU	0,434	2
Pour chaque GEU supplémentaire	0,261	1
Antécédent d'adhésiolyse coelioscopique (1)	0,258	1
Antécédent de microchirurgie tubaire (1)	0,351	2
Trompe unique	0,472	2
Antécédent de salpingite	0,242	1
Adhérences homolatérales	0,207	1
Adhérences controlatérales (2)	0,198	1
(1) ne prendre en compte qu'un seul antécédent		
(2) si la trompe controlatérale est absente ou obstruée, compter trompe unique		

Tableau VI : score thérapeutique de la GEU

Il a été attribué à tous ces éléments un coefficient après étude statistique multifactorielle. Cette étude a permis d'établir un score préthérapeutique permettant de choisir le traitement adapté (36) :

- Score < ou égal à 4 : traitement conservateur
- Score = 5 : traitement radical
- Score > ou égal à 6 : traitement radical + stérilisation controlatérale + proposition de FIV si désir de grossesse (la stérilisation est réalisée car le taux de récurrences de GEU controlatérale est supérieur aux grossesses eutociques)

Pour d'autres auteurs (39), les indications sont plus simples :

- la rupture tubaire, qu'elle soit suspectée cliniquement (syncope, défense, scapulalgie), échographiquement (épanchement péritonéal important) ou biologiquement (anémie)

- β -hCG > 10 000 UI/L

- GEU avec activité cardiaque

- GEU hétérotopiques

- patientes non compliantes

- récurrence de GEU

- si le diagnostic nécessite la réalisation d'une coelioscopie (doute sur GEU interstitielle, ovarienne ou abdominale)

2.3.3 Risques et complications

- Per opératoires

Le risque hémorragique existe surtout dans les GEU rompues, où la patiente peut être en état de choc. Le premier geste à effectuer par le chirurgien est de stopper cette hémorragie.

Le risque traumatique ovarien, digestif ou autre, est souvent lié à l'existence d'adhérences. L'ablation ovarienne involontaire (très rare) survient lorsqu'une annexectomie est faite à la place d'une salpingectomie. De même, une dévascularisation ovarienne complète peut être accidentelle par coagulation de tout le pédicule lombo-ovarien.

Une hémorragie peut persister lorsque le traitement est conservateur. Les blessures par l'utilisation de l'électrocoagulation surviennent surtout avec les pointes monopolaires (arcs électriques). Elles sont peu fréquentes. Le traumatisme tubaire peut survenir en cas de traitement conservateur lorsque l'incision est transversale et aboutit à une section complète de la trompe entraînant des séquelles à type de stérilité.

- Post opératoires

La persistance de tissu trophoblastique est plus fréquente en cas de traitement conservateur (taux moyen de 5% environ) (37). Certains facteurs favorisants ont été trouvés : simple aspiration transpavillonnaire, hémopéritoine de plus de deux litres, GEU de gros volume, β -hCG élevés, syndrome adhérentiel important, extraction de la pièce de salpingectomie sans utilisation de sac.

L'hémorragie secondaire est très rare.

Les adhérences post-opératoires sont moins fréquentes que par laparotomie. Le choriocarcinome tubaire en cas de traitement conservateur est exceptionnel. La fistule tubaire après salpingotomie n'affecterait pas la fertilité des patientes.

2.3.4 Surveillance

Elle est fondée sur le dosage des β -hCG. En cas de traitement radical, elle est proposée au 8^{ème} jour post-opératoire. En cas de traitement conservateur, le dosage est fait au 2^{ème} jour post-opératoire : si celui-ci correspond à moins de 12,5% du

taux initial, la guérison est assurée et il n'est pas nécessaire de poursuivre jusqu'à négativisation. Par contre si ce taux est supérieur à 12,5%, la surveillance devra être suivie jusqu'à la négativisation. Si le taux est supérieur à 35%, l'échec est probable. Dans ce cas, le traitement par méthotrexate est licite en l'absence de signes de gravité.

Si une reprise chirurgicale est nécessaire, le traitement sera alors radical.

2.3.5 Résultats sur la fertilité

Le principal facteur jouant sur la fertilité est l'état des trompes sur lesquelles est survenue la GEU faisant chuter le taux cumulatif de grossesse de 70% à 2 ans sur trompes saines à environ 30% sur trompes pathologiques.

En cas de stérilité « secondaire », chez des femmes sans facteurs de risque ayant eu un traitement radical ou conservateur, il faut attendre un délai de deux ans minimum avant d'utiliser une technique de procréation médicalement assistée (PMA), à l'exception des femmes de plus de 35 ans chez qui le délai se réduit à un an. Pour les femmes ayant des facteurs de risque de stérilité surajoutés, le délai sera alors de 6 mois environ avant le transfert en programme de FIV.

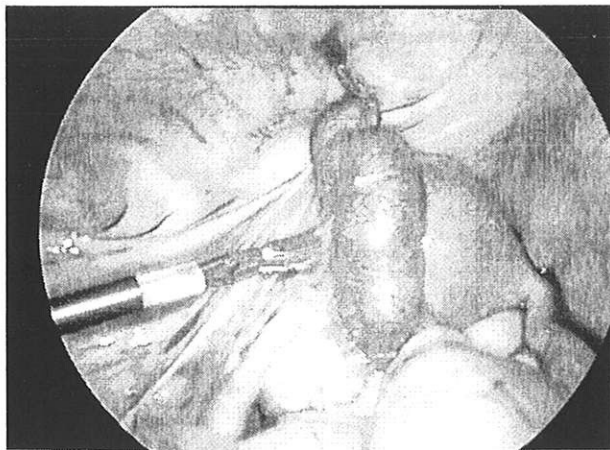
2.4 Conclusion sur les modalités du traitement

Ainsi, les différentes thérapeutiques de la GEU tendent actuellement vers un maximum d'efficacité tout en cherchant à réduire le taux de récurrences et à préserver au mieux la fertilité des patientes.

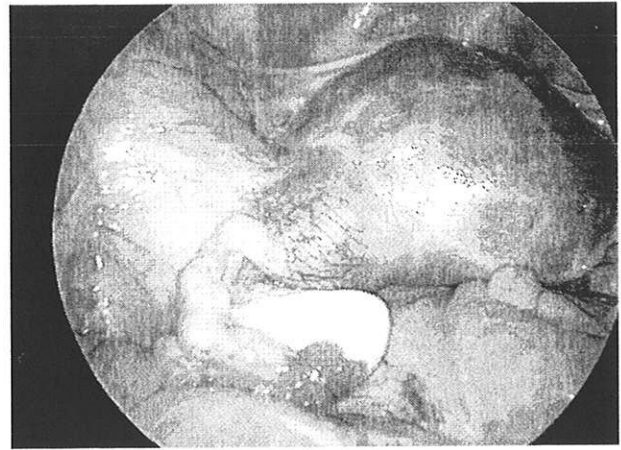
Des scores préthérapeutiques, score de Fernandez et score de Pouly permettent de proposer la méthode la plus adaptée au cas de chaque patiente.

L'infertilité secondaire induite, soit par les thérapeutiques, soit par la pathologie tubaire préexistante, peut être traitée maintenant grâce à la PMA.

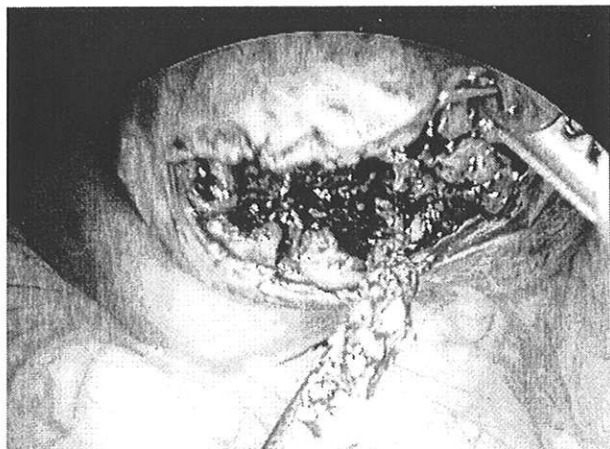
2.5 Iconographie



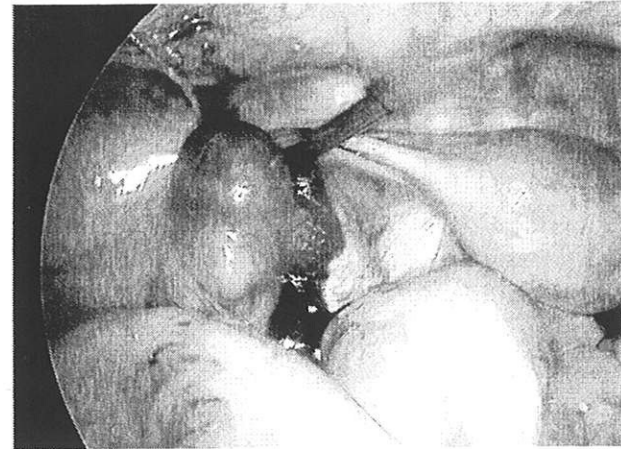
GEU ampullaire



GEU cornuale



GEU vieillie



GEU rompue

3. Le Méthotrexate

Nous allons dans ce chapitre faire un rappel sur les particularités du tissu trophoblastique puis nous étudierons le MTX en détail.

3.1 Le tissu trophoblastique

3.1.1 Rappels physiologiques

La cellule trophoblastique est la cellule essentielle du placenta. Elle se différencie vers le 14^{ème} jour postconceptionnel, d'une part en trophoblastes vilieux qui assurent les échanges fœto-maternels et les fonctions endocrines du placenta, d'autre part en cytotrophoblastes extra-vilieux invasifs, indispensables à l'implantation et au remodelage des vaisseaux utérins.

- les trophoblastes vilieux forment une couche multinucléée sans limites cellulaires puis fusionnent pour donner le syncytiotrophoblaste dont le rôle est de s'infiltrer entre les cellules de la muqueuse utérine en induisant leur apoptose. Ainsi, est créée une brèche par laquelle le blastocyste pénètre dans l'endomètre. Parallèlement, le syncytiotrophoblaste devient l'unité endocrine du placenta sécrétant l'hCG, l'hPL (hormone lactogène placentaire), la PGH (hormone de croissance placentaire), la progestérone, les œstrogènes ainsi qu'une grande variété de cytokines (47)

- le cytotrophoblaste, quant à lui, consiste en une couche irrégulière de précurseurs cellulaires mononucléés située immédiatement sous le syncytiotrophoblaste. Cette couche est très sensible au MTX et à l'actinomycine D (48). Ces cellules sont extrêmement invasives colonisant en profondeur l'endomètre et les artères spiralées maternelles entrant directement en contact avec la circulation maternelle. Il exprime des molécules HLA spécifiques (HLA G non reconnu par le système immunitaire maternel) et est un acteur majeur du non rejet de l'unité fœto placentaire de la mère (47).

3.1.2 Interactions avec le MTX

Le MTX représente la molécule cytostatique antifolinique la plus utilisée. Son action inhibitrice sur le tissu trophoblastique en réplication est utilisée depuis longtemps pour traiter la maladie trophoblastique persistante. L'expérience acquise dans ce domaine a permis de constater l'innocuité de la molécule sur l'appareil génital féminin et l'absence d'effet délétère sur la fertilité ultérieure. Les tissus hautement proliférants tels que le trophoblaste mais aussi la moelle osseuse, les muqueuses intestinales et buccales sont donc vulnérables, expliquant l'efficacité du traitement mais aussi sa potentielle toxicité.

Il est démontré que le MTX n'agit pas sur le syncytiotrophoblaste qui produit l'hCG, mais sur les cellules des cytotrophoblastes qui sont en phase de synthèse (5). Cela permet de comprendre pourquoi, après une injection de MTX, il n'est pas observé de diminution immédiate des hCG. Cette diminution est observée à partir du 4^{ème} jour.

Par ailleurs, à un instant donné de la grossesse, le nombre de cellules cytotrophoblastiques en phase « S » diminue quand le terme augmente. Le nombre de cellules-cibles qui peuvent être atteintes par le MTX diminue donc quand le terme augmente ; cela expliquerait la diminution de l'efficacité du MTX quand le terme augmente (38).

3.2 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le MTX est indiqué dans le traitements des pathologies suivantes :

- Choriocarcinomes placentaires.
- Adénocarcinomes mammaire et ovarien : traitement adjuvant ou après rechute.
- Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.
- Carcinomes vésicaux.
- Carcinomes bronchiques à petites cellules.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.

A haute dose essentiellement :

- Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).
- Lymphomes malins non hodgkiniens.
- Ostéosarcomes.

2,5 mg/ml et 50 mg/2ml :

Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.

3.3 POSOLOGIES ET MODES D'ADMINISTRATION

3.3.1 Voies intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire

Doses conventionnelles

- Choriocarcinome placentaire : de 15 à 30 mg/m²/jour pendant 3 jours la première semaine. Pour la suite du traitement, la durée et la fréquence d'administration sont adaptées suivant la réponse et la tolérance.
- Autres tumeurs solides : 30 à 50 mg/m², les intervalles entre les cures varient de 1 semaine à 1 mois. Le méthotrexate est le plus souvent utilisé en association.
- Leucémie aiguë lymphoblastique : traitement de maintenance à la dose de 15 à 50 mg/m².

La fréquence d'administration est fonction du type de leucémie et du protocole choisi.

Hautes doses

- L'administration du méthotrexate à haute dose se fait toujours avec administration séquentielle d'acide folinique et sous couvert d'hyperdiurèse alcaline (en milieu très spécialisé). Le dosage du méthotrexate sanguin peut être utile pour conduire cette thérapeutique.
- Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant : le méthotrexate est principalement utilisé au cours du traitement de consolidation et de prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central : à la dose de 3 g/m²/jour pouvant aller jusqu'à 8 g/m².

- Ostéosarcome : administration en pré-opératoire de cures hebdomadaires en perfusion de 8 à 12 g/m². En cas de bonne réponse, il est pratiqué 6 cycles en postopératoire.
- Lymphome malin non hodgkinien : le méthotrexate est principalement utilisé à forte dose de 1 à 3 g/m².

3.3.2 Voie intra-artérielle

Elle est réservée à certaines variétés de tumeurs, notamment en fonction de leur localisation anatomique. Dose usuelle : 25 à 50 mg par 24 heures, en dilution dans 1000 à 1500 ml de solution glucosée isotonique.

3.3.3 Voie intra-rachidienne

Concerne les doses de 2,5 mg/ml et 50 mg/2ml :

Prévention et traitement des localisations méningées : habituellement 10 mg/m² sans dépasser 15 mg.

Modalités d'administration

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de

préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calots, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets.

Les excréta et les vomissures doivent être manipulées avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N° 98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

3.3 CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale sévère (cf. Mises en garde spéciales et Précaution particulières d'emploi),
- Atteinte hépatique sévère (cf. Mises en garde spéciales et Précaution particulières d'emploi),
- Insuffisance respiratoire chronique,
- Grossesse et allaitement (cf. Grossesse et Allaitement),

- En association avec la phénytoïne à visée prophylactique, le vaccin contre la fièvre jaune, le probénécide, le triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), la phénylbutazone (quelle que soit la dose de méthotrexate et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales), les salicylés lorsque le méthotrexate est utilisé à des doses supérieures à 15 mg par semaine (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions),
- Allergie connue à l'un des constituants.

Ce médicament est généralement déconseillé :

- En association avec les vaccins vivants atténués, les pénicillines et certains AINS lorsque le méthotrexate est administré à des doses supérieures à 15 mg/semaine (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

3.4 MISES EN GARDE SPECIALES

Toute toxicité sévère après administration de méthotrexate, notamment en co-prescription avec le cisplatine, doit conduire à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament lors des cures suivantes.

- Chez les patients tabagiques et/ou ayant des antécédents d'affections pulmonaires, il est prudent de vérifier la fonction respiratoire avant la mise au traitement.
- Le méthotrexate peut favoriser la survenue de complications infectieuses. Il importe donc avant sa mise en route d'écarter la possibilité de foyer viscéral tout en surveillant leur survenue au cours du traitement.

- Le méthotrexate doit être utilisé avec précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives.

Ce médicament est tératogène :

Il importe de vérifier l'absence de grossesse avant l'administration de méthotrexate (cf. Grossesse et allaitement).

3.5 PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

L'association de méthotrexate intrathécal à du méthotrexate par voie systémique à fortes doses augmente la durée de l'exposition systémique, la concentration intrathécale et la toxicité neurologique.

Avant chaque administration de méthotrexate, il est indispensable de vérifier la numération-formule sanguine et le taux de plaquettes, ainsi que l'existence d'une éventuelle atteinte rénale et/ou insuffisance hépatique.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, si le méthotrexate est formellement indiqué, la dose devra être réduite et adaptée. Il est recommandé de pratiquer un dosage plasmatique et urinaire du méthotrexate afin d'ajuster les doses nécessaires à l'efficacité du produit en cas de moyennes et fortes doses. Ces modalités thérapeutiques sont réservées aux services hospitaliers.

En cas d'aplasie médullaire, les doses sont à adapter suivant l'étiologie de cette insuffisance.

L'administration codifiée d'acide folinique est conseillée 6 à 24 heures après l'administration du méthotrexate à doses moyennes et hautes pour réduire ses effets toxiques.

L'administration de doses intermédiaires de méthotrexate (100 mg/m^2 à 1 g/m^2) nécessite au minimum une hydratation orale. L'adjonction d'acide folinique 6 à 24 heures après le méthotrexate est conseillée pour réduire les effets toxiques.

L'administration de hautes doses de méthotrexate (à partir de 1 g/m^2 et au-dessus) se fait toujours avec administration séquentielle d'acide folinique et sous couvert d'hyperdiurèse alcaline (en milieu très spécialisé). Le dosage de méthotrexate sanguin peut être utile pour conduire cette thérapeutique.

METHOTREXATE 2,5 mg/ml contient 3,7 mg de sodium par ml de solution injectable ; METHOTREXATE 25 mg/ml et METHOTREXATE 50 mg/2 ml contiennent 4,8 mg de sodium par ml de solution injectable ; METHOTREXATE 100 mg/ml contient 104 mg de sodium par ml de solution injectable. En tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

2,5 mg/ml et 50 mg/2ml : La dose maximale à ne pas dépasser par voie intrathécale est de 15 mg (cf. Posologie et Mode d'administration).

3.7 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

3.7.1 Interactions communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées :

- + **Phénytoïne** (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux). Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytostatique.
- + **Vaccin contre la fièvre jaune :**
risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées :

- + **Vaccins vivants atténués** (sauf fièvre jaune).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

+ **Phénytoïne** (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie).

Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.

Associer momentanément une benzodiazépine anti-convulsivante.

Associations à prendre en compte :

+ **Ciclosporine** (décrit pour doxorubicine, étoposide)

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération (cf. Interactions spécifiques au méthotrexate).

+ **Tacrolimus** (par extrapolation à partir de la ciclosporine).

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

3.7.2 Interactions spécifiques au méthotrexate :

Associations contre-indiquées :

+ **Probénécide** : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par le probénécide.

+ **Triméthoprime** (seul ou associé au sulfaméthoxazole) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (déplacement de sa liaison aux

protéines plasmatiques et diminution de son excrétion rénale ainsi qu'inhibition additive de la dihydrofolate réductase).

- + **Salicylés** : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés), pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine.
- + **Phénylbutazone** : Quelle que soit la dose de méthotrexate et pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales, augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate).

Associations déconseillées :

- + **AINS** : pour des doses de méthotrexate supérieures à 15 mg/semaine, augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

En cas de traitement antérieur par le kétoprofène, il convient de l'arrêter au moins 12 heures avant l'administration du méthotrexate ; en cas de traitement ultérieur, il convient de respecter également un intervalle de plus de 12 heures.

- + **Pénicillines** : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate par inhibition de la sécrétion tubulaire par les pénicillines.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- + **Sulfamides antibactériens** : augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : augmentation des concentrations sériques de méthotrexate par déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques par certains sulfamides.

Dosage des taux circulants de méthotrexate. Adaptation posologique si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.

+ **AINS** : pour des doses de méthotrexate inférieures à 15 mg/semaine, augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate.

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ **Ciclosporine** : augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.

3.8 GROSSESSE ET ALLAITEMENT

+ Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène.

+ En clinique, quelques cas ponctuels de malformation ont été décrits.

+ Compte tenu de ces éléments, ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse.

Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité.

Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, et elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

L'allaitement est contre-indiqué en raison d'un faible passage du méthotrexate dans le lait maternel.

3.9 EFFETS INDESIRABLES

3.9.1 Toxicité hématopoïétique

Elle doit être recherchée avec soin car sa présence peut constituer le premier signe d'une toxicité générale. Il s'agit d'une toxicité médullaire entraînant une thrombopénie, une leuconéutropénie, plus rarement une anémie, une agranulocytose ou une pancytopénie. Il est donc indispensable de contrôler la numération formule sanguine et le taux de plaquettes pour surveiller le traitement.

De rares cas de leucémie aiguë précédés ou non d'un état préleucémique ont été rapportés chez des malades recevant du méthotrexate associé à des agents alkylants ou des inhibiteurs de la topoisomérase II.

De rares cas de lymphomes ont été rapportés.

3.9.2 Toxicité rénale

Elle se manifeste par une augmentation de la créatinine, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible (par nécrose tubulaire et précipitation sous forme de cristaux en cas d'administration de fortes doses).

3.9.3 Toxicité hépatique

Elle se traduit initialement par une augmentation des transaminases, le plus souvent réversible. Il a été cependant décrit des cas d'atteinte hépatique, de

fibroses ou de cirrhose hépatique lors de traitement au long cours, lors d'utilisation de fortes doses, ou lors d'irradiation hépatique.

3.9.4 Toxicité digestive

Elle est à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhée, stomatite.

3.9.5 Toxicité cutanéomuqueuse

Eruption cutanée, érythème des extrémités, chute de cheveux. Photosensibilité. Ulcérations cutanées et muqueuses, à traiter par soins locaux ou généraux quand elles sont très étendues.

De rares cas de dermatoses bulleuses et de vascularité ont été rapportés.

3.9.6 Manifestations allergiques

Exceptionnellement réactions allergiques : urticaires, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique.

3.9.7 Toxicité pulmonaire

Pneumopathies interstitielles, infectieuses, ou immunoallergiques. Le signe d'appel est souvent la toux. Il est nécessaire d'arrêter le traitement et d'effectuer de façon urgente des explorations pour classer cette pneumopathie : en effet s'il s'agit d'une pneumopathie immunoallergique le traitement par méthotrexate ne pourra pas être réintroduit. Exceptionnellement des cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés.

3.9.8 Manifestations toxiques générales sévères

L'ensemble des signes précédemment cités peuvent se cumuler et être très intenses mettant alors en jeu le pronostic vital. Le patient présente alors une érythrodermie généralisée, puis une ulcération cutanée ou muqueuse touchant l'ensemble du tractus digestif.

3.9.9 Neurotoxicité

Aux faibles doses, de rares patients ont rapporté des troubles cognitifs légers et transitoires, des troubles de l'humeur ou des dysesthésies crâniennes. En cas d'utilisation par la voie intrarachidienne, des syndromes méningés ont été rapportés. Lors d'utilisation à hautes doses ou par voie intrarachidienne, des encéphalopathies ont été décrites avec coma, convulsions, confusion, ataxie, paraplégie ou dyskinésies. Les troubles neurologiques sont le plus souvent réversibles sans séquelles mais peuvent être définitifs (en particulier chez des sujets ayant préalablement reçus une irradiation du SNC).

3.9.10 Autres

Hyperthermie, aménorrhée, azoospermie, perte de la libido, impuissance.

Toute toxicité sévère après administration de méthotrexate à forte dose doit conduire à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de ce médicament lors des cures suivantes.

3.10 SURDOSAGE

En cas de suspicion d'effets secondaires susmentionnés, ou de retard à l'élimination hydrique, ou de modification du pH urinaire liée à l'administration de doses élevées de méthotrexate, il convient d'adresser le patient dans une unité de soins oncologiques spécialisés.

Le méthotrexate n'est pas dialysable.

Le traitement consiste en l'hyperhydratation alcaline et l'administration de folinate de calcium, antidote spécifique du méthotrexate. Il sera administré aussi longtemps que le demandera la méthotrexatémie.

3.11 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Antinéoplasique cytotoxique du groupe des antifolates. Il agit comme antimétabolite.

Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN.

Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires.

3.12 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Quand il est administré en IV, IM, SC, le pic sérique est atteint en trente minutes.

Quelle que soit la voie d'administration, le passage du méthotrexate dans le sang et les tissus est très rapide. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de deux heures avec une fixation protéique de l'ordre de 50 %. Une certaine quantité pénètre dans les cellules : cette pénétration s'effectuerait selon un processus actif.

Les analogues structuraux du méthotrexate, c'est-à-dire l'acide 5-méthyltétrahydrofolique, ou son précurseur, l'acide 5-formyltétrahydrofolique-acide folinique, sont des inhibiteurs compétitifs de ce processus. Le métabolisme a lieu principalement dans les cellules néoplasiques et dans les hépatocytes. Le méthotrexate est transformé en dérivés polyglutaminés.

Lors de l'utilisation du méthotrexate à hautes doses, il a été mis en évidence un métabolite circulant du méthotrexate, le 7-hydroxyméthotrexate. Celui-ci se retrouve aussi après les injections intraveineuses de doses faibles de méthotrexate, de l'ordre de 20 à 50 mg/m². Il semble ne pas avoir d'activité cytotoxique ; cependant il joue un rôle dans l'accumulation intracellulaire de méthotrexate. L'autre métabolite est l'acide 2,4 diamino-10-méthylptéroïque ou DAMPA.

Le méthotrexate, administré à hautes et moyennes doses, traverse la barrière hémato-méningée.

L'élimination est principalement rénale.

Quand il est donné en une prise par jour, entre 55 et 88% sont éliminés dans les urines en 24 heures : 60 à 80% sous forme inchangée et 1 à 10% sous forme métabolisée en 7-hydroxy-méthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

Quand il est administré plusieurs fois par jour, les concentrations sériques sont plus longtemps conservées et ainsi l'élimination rénale est moins importante sur 24 heures. Les hépatocytes semblent retenir une certaine quantité de méthotrexate, même après une seule administration.

3.13 DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE

3.13.1 Pouvoir mutagène

Il a été démontré que le méthotrexate provoque des altérations chromosomiques, sur des cellules somatiques animales et des cellules de moelle osseuse humaine, bien que leur signification clinique reste incertaine. On devra définir la balance bénéfique/risque vis-à-vis de ce risque potentiel avant d'utiliser le méthotrexate en association avec d'autres médicaments, en particulier chez l'enfant et le jeune adulte.

3.13.2 Cancérogenèse

On a fait état, chez l'animal, d'un pouvoir cancérigène de certains anti-métabolites qui peut être associé à une augmentation du risque de

développement de carcinomes secondaires chez l'homme. Les études de cancérogenèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions.

3.13.3 Pouvoir tératogène

Selon la littérature, le méthotrexate peut causer des morts fœtales et/ou des anomalies congénitales.

Pour ces raisons, il est contre-indiqué pendant la grossesse. On devra estimer les bénéfices de sa prescription vis-à-vis de ces risques chez les femmes en âge de procréer.

Incompatibilité : en l'absence d'étude d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

3.14 PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C. A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après dilution : Une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité de la solution a été démontrée pendant 12 heures à +25°C dans les solutions salées isotoniques à 0,9% ou glucosées isotoniques à 5%. Les autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

3.15 INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION, LA MANIPULATION ET L'ELIMINATION

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf. Posologie et Mode d'administration).

**B. ETUDE
RETROSPECTIVE**

Le traitement de la grossesse extra-utérine a été initié et étudié la première fois par Tanaka et Al. (19). Depuis, plusieurs protocoles ont été mis en place jusqu'à l'avènement d'une dose unique de MTX associant de faibles effets secondaires et une meilleure observance du traitement par les patientes.

1. Méthodes et matériel

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles dans le service de gynécologie/obstétrique de l'hôpital de Pointe à Pitre. Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers du 1^{er} janvier 2005 au 31 Juillet 2006.

Au total durant la période de notre étude, 84 GEU ont été traitées par laparoscopie d'emblée ; 42 ont bénéficié du traitement par MTX. Soit au total 126 GEU ont été diagnostiquées et traitées dans le service de gynécologie obstétrique de Pointe à Pitre pour la période de Janvier 2005 à Juillet 2006. Le taux de GEU qui a bénéficié du traitement médical par MTX s'élève donc à 33%, ce qui est un pourcentage comparable aux autres études.

1.1 Critères d'éligibilité du traitement médical

Sont incluses dans l'étude toutes les patientes s'étant présentées aux urgences gynécologiques avec un tableau clinique compatible avec le diagnostic de GEU, à savoir des métrorragies et/ou douleurs pelviennes, une aménorrhée de plus de 2 semaines, un état hémodynamique stable et une absence d'activité cardiaque dans le sac gestationnel.

Le bilan biologique standard initial (NFS plaquettes, fonctions hépatiques et rénales) doit être dans les normes et le taux de β -hCG ne doit pas être supérieur à 10 000 UI/L lors du 1^{er} contrôle.

L'échographie pelvienne ne doit pas noter d'épanchement pelvien massif, la masse annexielle ne doit pas excéder 4 cm et il ne doit pas exister d'activité cardiaque. Enfin, le moindre doute diagnostique qui nécessiterait une exploration coelioscopique à vue diagnostique et thérapeutique élimine la patiente de l'étude.

1.2 Le protocole MTX

Selon le protocole adopté au 1^{er} Janvier 2005 par le service (annexe 1), le dossier est proposé au Staff pour décision thérapeutique. On informe la patiente par des termes simples et compréhensibles les différentes possibilités thérapeutiques : L'abstention thérapeutique (seulement dans des cas exceptionnels et l'indication est posé par le médecin), le traitement par MTX ou le traitement chirurgical par coelioscopie qui sera radical ou conservateur selon le tableau rencontré.

Si la patiente accepte le traitement par MTX, elle signe un consentement éclairé (annexe 2) attestant qu'elle a bien reçu et compris toutes informations et conséquences thérapeutiques et qu'elle accepte et s'engage à suivre le protocole de surveillance. Un dossier spécifique de traitement par MTX est alors ouvert (annexe 3).

Malheureusement, il existe un biais dans notre étude qui a son importance. En effet, la population rencontrée dans le service est en majeure partie issue de l'immigration clandestine d'Haïti et de La Dominique. Outre une moins bonne

compréhension, c'est la compliance au suivi qui est aléatoire et limitée dans le temps.

La conséquence directe qui découle de cette population est une courte hospitalisation de 2-3 jours lors de l'initiation du traitement car le lieu de résidence et l'accessibilité au service des urgences sont incompatibles avec une prise en charge facile et rapide aux soins. De plus un 1^{er} dosage des β -hCG peut être effectué après l'injection du MTX.

Suites aux différentes études sur le MTX, le service a opté pour l'injection monodose de MTX selon le protocole suivant (annexe 1) :

J0 1^{ère} consultation : forte suspicion de GEU, bilan pré thérapeutique, consentement éclairé de la patiente

J1 1^{ère} injection de MTX (1mg/kg de poids corporel) en intramusculaire

J4 dosage sérique de l'hCG

J7 dosage sérique de l'hCG

→ si le taux baisse de plus de 15% entre J0 et J7, dosage hebdomadaire de l'hCG jusqu'à ce que le taux < 20 UI/L.

→ si le taux à J7 > J0 ou que le taux baisse de moins de 15%, 2^{ème} injection de MTX (J1 à nouveau) dans les mêmes conditions (bilan sanguin, dose 1mg/kg, dosage à J4 et J7).

→ Sur le même principe, une 3^{ème} injection peut être faite

Un médecin référent sera désigné pour chaque patiente et le consentement archivé dans le dossier de soins.

Les dosages ultérieurs de β -hCG, ainsi que les consultations sont notés dans le dossier spécifique au MTX qui suivra la patiente jusqu'à la fin de la prise en charge (annexe 3).

1.3 Critères d'inclusion au protocole

Ce sont les critères qui ont permis de sélectionner les patientes pour notre étude :

- ‡ Clinique compatible au diagnostic de GEU
- ‡ Consentement éclairé signé
- ‡ Hémodynamique stable
- ‡ Hématosalpinx < 4 cm
- ‡ Hémopéritoine < 300ml
- ‡ β -hCG < 10 000 UI/L

1.4 Critères d'exclusion au protocole

Les signes suivants contre-indiquent le traitement médical :

- ‡ Instabilité hémodynamique, saignement actif, GEU rompue
- ‡ CI liées aux propriétés pharmaceutiques du MTX : leucopénie (GB < 3000), thrombopénie (plaquettes < 100 000 UI/L), cytolyse hépatique

(ASAT et ALAT > 2 fois la normale), insuffisance rénale (créatinine > 133 mmol/L), troubles de l'hémostase.

- ⊥ Activité cardiaque « fœtale »
- ⊥ Masse annexielle > 4cm de plus grand diamètre
- ⊥ Taux β -hCG > 10 000 UI/L
- ⊥ Doute diagnostique
- ⊥ Terme > 8 semaines d'aménorrhée
- ⊥ Mauvaise observance et suivi du traitement

Ont aussi été exclues de l'étude :

- 7 patientes perdues de vue juste après la 1^{ère} injection de MTX, le 1^{er} contrôle β -hCG n'ayant même pas pu être assuré.
- 1 patiente ayant consultée à 10 SA + 3j pour métrorragies et douleurs pelviennes chez qui a été découvert une masse annexielle de 3,5cm avec activité cardiaque. Le taux initial de β -hCG était à 3440 UI/L et a chuté à 244 UI/L après la 1^{ère} injection de MTX. Malheureusement, la patiente ne s'est plus représentée aux urgences.
- 1 patiente qui avait 2 critères d'exclusion : ACF + et grossesse > 8 SA
- 2 patientes dont le doute diagnostique a imposé une coelioscopie exploratrice d'emblée ; elles ont bénéficié d'une cure de MTX post-chirurgicale de sécurité.

1.5 Mise en route du protocole et surveillance

Lorsque la triade clinique + taux de β -hCG + échographie signe le diagnostic de GEU, la patiente est prise en charge par l'équipe médicale qui lui donne les informations simples et claires afin d'assurer une bonne compréhension du protocole MTX ainsi qu'une bonne compliance à venir. Ensuite, elle signe le

consentement éclairé, un dossier spécifique au MTX est ouvert, ces derniers seront soigneusement rangés dans son dossier médical.

Un médecin référent est désigné pour chaque patiente au cours du staff.

Un bilan pré-thérapeutique est prélevé avant toute injection afin de s'assurer de l'absence de contre-indications au MTX. Le taux β -hCG de initial est noté et on considère J1 comme le jour de la 1^{ère} injection de MTX, qui sera de 1mg/kg en intramusculaire. Puis la patiente rentre à son domicile au repos, on lui prodigue quelques conseils et elle reviendra aux urgences gynécologiques à J4 et J7 pour un contrôle biologique des β -hCG. Un examen clinique est systématiquement pratiqué, par contre, l'échographie ne sera indiquée que devant la persistance de douleurs pelviennes tenaces et inhabituelles.

La surveillance de l'efficacité du MTX se fait sur la cinétique des β -hCG :

- Si le taux baisse de 15% et plus entre J1 et J7, les dosages de β -hCG deviendront hebdomadaires jusqu'à obtenir un taux < 20 UI/L, ce qui signera le succès du MTX.
- Si le taux stagne ou baisse de moins de 15%, un bilan biologique est relancé et une 2^{ème} dose est injectée dans les mêmes conditions. J1 devient alors le jour de la 2^{ème} dose et les contrôles seront faits à J4 et J7. Selon le même schéma, une troisième dose pourra être injectée.

2 Résultats

Du 1^{er} Janvier 2005 au 31 Juillet 2006, 42 patientes ont bénéficié d'une injection intramusculaire de MTX à la dose de 1mg/kg :

- 31 patientes sont rentrées dans l'étude
- 2 ont bénéficié du MTX en post-chirurgical
- 1 a été récusée pour 2 critères d'exclusion
- 8 ont été perdues de vue dès la première injection

Nombre de patientes incluses		31
Age moyen (en années) [minimum-maximum]		30,1 [19-38]
Gestité [minimum-maximum]		2,87 [1-14]
Parité	Moyenne	1 [0-3]
	Primipare	10 soit 32,3%
	Multipare	21 soit 77,7%
Antécédents	Contraception orale	7 soit 22%
	Stérilet	1 soit 3%
	GEU	5 soit 16%
	IVG	10 soit 32%
Echographie	Image latéro-utérine	16 soit 52%
	Epanchement minime	9 soit 28%
Clinique	Métrorragies	21 soit 68%
	Douleurs pelviennes	20 soit 65 %
	Les deux	13 soit 42%
Taux moyen de β -hCG (UI/L) [minimum ,maximum]		2134,65 [33-8599]
1 seule dose de MTX		29 soit 93,5%
2 doses de MTX		2 soit 6,5%
Succès global		19 soit 62%
Echecs : cœlioscopie		12 soit 38%
Durée moyenne de négativisation des β -hCG (en jours) [minimum-maximum]		24 [10-45]
Complications du méthotrexate		0

Tableau VI : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude

Sur les 31 patientes de l'étude, leur âge moyen est de 30,1 années avec des extrêmes à 19 et 38 ans, la gestité moyenne est de 2,87, la parité moyenne est de 1. On note que 77,7% étaient multipares et seules 32,3% étaient primipares.

Le taux moyen de β -hCG s'élève à 2134,65 UI/L avec des limites allant de 33 à 8599 UI/L.

Le taux de succès global est de 62%. 93,5% d'entre elles, soit 29 patientes, n'ont eu qu'une seule dose de MTX dont 18 ont été couronnées de succès et 11 ont échoué, 6,5% soit 2 ont reçu 2 injections de MTX avec un échec et une réussite.

L'échec global s'élève à 38% soit 12 patientes, 11 après une injection de MTX et 1 patiente après 2 injections. Toutes les 12 ont bénéficié d'une cœlioscopie secondaire.

Le suivi de la décroissance a été au maximum de 45 jours, avec une moyenne de négativisation des β -hCG de 24 jours.

Au sujet des facteurs de risque de GEU, 32% avaient des antécédents d'IVG, 16% de GEU, 22% étaient sous contraception orale et 3% avait un stérilet.

Au niveau échographique, 80% avaient une image à l'échographie endo-vaginale, une image latéro-utérine dans 52% et un épanchement minime dans 28% des cas.

Sur le plan clinique, 21 patientes soit 68% présentaient des métrorragies, 20 d'entre elles soit 65% présentaient des douleurs pelviennes, 13 patientes avaient les deux soit 42% d'entre elles.

Aucune des patientes traitées par le MTX n'a souffert des effets secondaires du MTX.

Décroissance des b-hCG

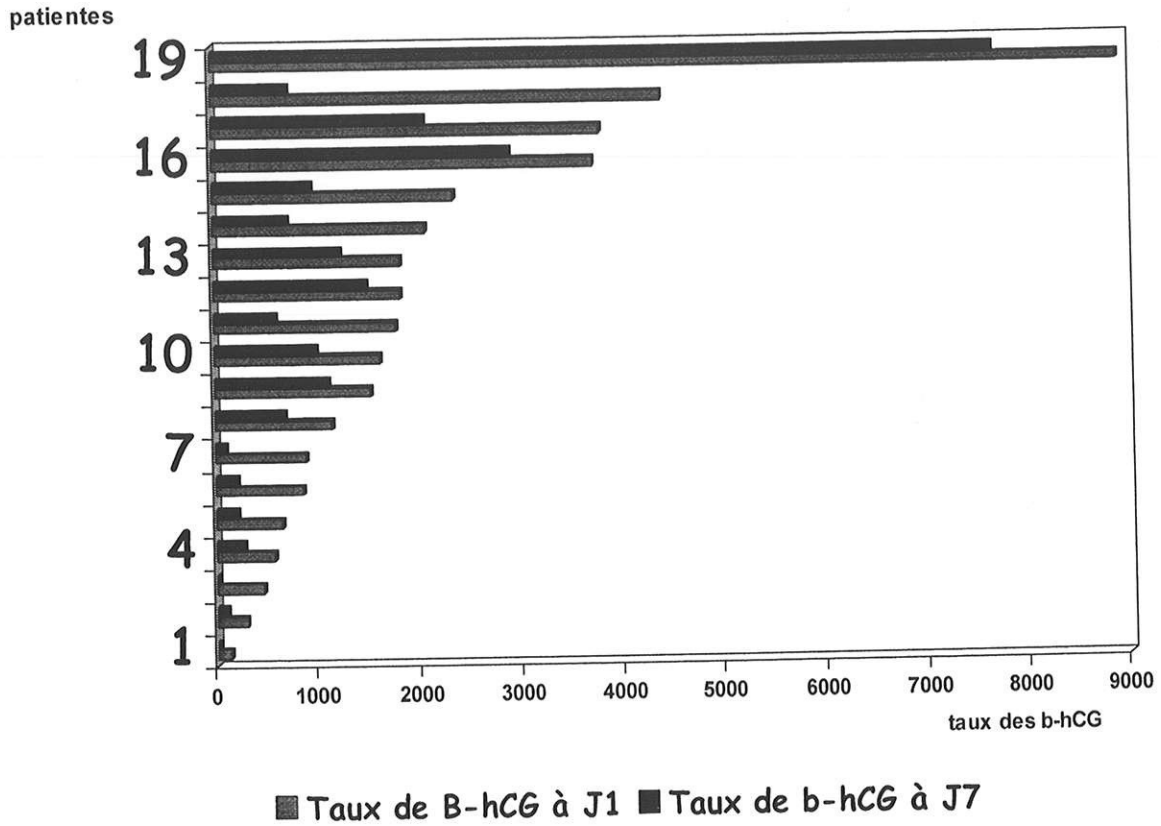


Figure 5 : Histogramme comparatif des taux de β -hCG, à J1 et J7

Si on étudie les taux de décroissance des β -hCG, sur les 19 patientes dont le MTX a été un succès, on observe que la décroissance moyenne est de 55% entre J0 et J7, avec des extrêmes entre 14 et 98%.

Taux de β -hCG (en UI/L) à J1	< 2000	2000-5000	> 5000	Total
<i>Nombre de patientes</i>	19	9	3	31
<i>MTX 1</i>	17	9	3	29 soit 93,5%
<i>MTX 2</i>	2	1 refus	/	2 soit 6,5%
<i>Succès</i>	14 soit 74%	4 soit 44%	1 soit 25%	19 soit 62%

Tableau VII : Taux de réussite en fonction du taux de β -hCG

MTX 1 : une seule dose de méthotrexate

MTX 2 : deux doses de méthotrexate

Tous les échecs ont été traités par cœlioscopie.

Selon le tableau VII, 19 patientes sur les 31 testées avaient un taux initial de β -hCG inférieur à 2000 UI/L, 17 d'entre elles n'ont reçu qu'une dose de MTX et 2 ont eu 2 injections. Le succès global de ce groupe s'élève à 74% soit 14 qui n'ont pas eu recours à la chirurgie pour le traitement de leur GEU.

En revanche, dans le groupe des 3 patientes dont les β -hCG à J1 étaient supérieur à 5000 UI/L, il n'en résulte qu'un seul succès et 2 cœlioscopies. Certes l'échantillon est restreint mais la décroissance du taux de réussite avec l'augmentation du taux initial de β -hCG est flagrante. De plus ces données sont en accord avec toutes les études sur le sujet.

Conclusion : conformément aux données de la littérature, nous constatons bien que le taux de β -hCG initial est le facteur prédictif le plus sensible dans le traitement par MTX.

Il est impossible dans cette étude d'apprécier l'efficacité d'une 2^{ème} dose de MTX sur le traitement de la GEU compte tenu du faible échantillon (seulement 2 patientes ont bénéficié d'une 2^{ème} dose avec 1 échec et 1 succès, et 1 patiente qui a préféré le recours coelioscopique à une 2^{ème} dose de MTX). Ainsi nous n'analyserons pas la démarche de répétition de l'injection de MTX.

En ce qui concerne les patientes pour lesquelles le traitement médical a échoué : 12 échecs après une ou deux injections intramusculaires de MTX, soit 38%.

Parmi elles, on compte :

- 10 avec une seule dose de MTX
- 1 après 2 doses de MTX
- 1 refus de 2^{ème} dose => coelioscopie

L'indication chirurgicale a été posée devant des signes cliniques persistants (douleurs, métrorragies, malaises) et des images échographiques (masses latéro-utérines de volume inchangé, hémopéritoine massif) et dans un cas, devant le refus de la patiente d'une 2^{ème} dose de MTX.

Nous avons répertorié les indications opératoires, les diagnostics et les traitements coelioscopiques réalisés, pour les 12 patientes dont le traitement médical par MTX a échoué, dans le tableau VIII.

Cas	β -hCG à l'inclusion (UI/L)	Indication opératoire	Diagnostic coelioscopique	Traitement coelioscopique
1	37	Malaises	GEU rompue	Salpingotomie
2	587	Ascension β -hCG	GEU rompue	Salpingotomie
3	606	Ascension β -hCG	GEU rompue	Salpingotomie
4	1828	Douleurs pelviennes	GEU rompue	Salpingectomie
5	2854	Douleurs pelviennes	GEU rompue	Salpingectomie
6	2905	Douleurs pelviennes	GEU rompue	Salpingectomie
7	3409	Malaises + douleurs	GEU rompue	Salpingotomie
8	3475	Masse latéro-utérine de taille inchangée	GEU vieillie	Salpingectomie
9	3600	Refus 2 ^{ème} dose MTX	GEU cornuale	Salpingectomie
10	3865	Douleurs pelviennes	GEU rompue	Salpingectomie
11	6000	Métrorragies + douleurs	GIU arrêtée	Aspiration
12	6231	Malaises	GEU rompue	salpingectomie

Tableau VIII : Tableau récapitulatif des échecs du traitement médical

Sur les 12 coelioscopies pratiquées on note :

- 1 GIU qui a été aspirée
- 10 GEU rompues
- 1 GEU cornuale

83% des échecs sont dus à une rupture de la GEU.

Sur les 12 cœlioscopies, ont été pratiquées 4 salpingotomies et 7 salpingectomies. Aucune complication post-cœlioscopique n'a été relatée.

Le taux moyen de β -hCG de ce groupe est de 2711 UI/L [37-6231] contre 1558 UI/L dans le groupe où le MTX a été un succès. On peut donc dire que les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie après échec du MTX ont un taux moyen de β -hCG plus élevé que dans le groupe où le MTX a été efficace.

Voici un tableau comparatif entre les succès et échecs du MTX :

	<i>MTX succès</i>	<i>MTX échecs</i>
Nb patientes	19	12
Age (années)	30,11	25,5
Parité	1,05	1
Gestité	3,37	2,29
Terme (jours)	40,79	35,67
Taux β -hCG moyen (UI/L)	1558	2711
Taux limites des β -hCG (UI/L)	33-8599	37-6231

Tableau IX : Comparaison succès/échecs du MTX

Ce tableau comparatif permet de déterminer des tendances. En effet, on rappellera que sur l'ensemble des patientes traitées (42 patientes) 8 ont été perdues de vue. Ce taux important (19%) ne permet pas de réaliser des études

statistiques valables. Cependant, on peut faire une critique descriptive, à savoir que les patientes en échec étaient un peu plus jeunes, avaient une gestité moindre, un terme un peu moins avancé mais surtout un taux moyen de β -hCG plus élevé que dans le groupe des patientes à succès.

C. DISCUSSION ET CONCLUSION

1. Discussion

Notre étude regroupe un effectif de 42 patientes dont 8 ont été perdues de vues et 3 exclues, ce qui nous laisse 31 patientes dont les critères correspondent à l'étude. Cet effectif est relativement restreint par rapport aux séries de la littérature. Cependant, une comparaison permet de situer nos résultats et de motiver la démarche d'évaluation de notre pratique.

Ci-après un tableau comparatif des grandes études qui ont été faites sur le sujet :

SERIES	POISSY 1996	STOVALL 1993	GLOCK 1994	STIKA 1996	PAP 2006
Nombre de patientes	54	120	35	50	31
Age	30,3	26,1	30,8	32,1	30,1
Parité	0,9	0,97	0,5	?	1
Gestité	2,5	3,2	2,5	?	2,87
Terme (semaines d'aménorrhée)	6,6	?	6,1	7,4	5,5
β -hCG moyen (en UI /L)	7273	3950	1888	1896	2134
Masse annexielle visible (%)	74	94	17	13	52
Succès (%)	68,5	94,2	85,7	78	62
Délai de négativisation des β -hCG (jours)[min-max]	31,9 [4-90]	35,5 [8-76]	23,1 [7-52]	26,9 [6-92]	24 [10-45]

Tableau X : *Comparaison de notre étude avec 4 séries de la littérature*

Notre étude porte sur une petite série, seulement 31 patientes incluses.

Cependant on remarque que les données de la population générale à savoir l'âge, la gestité et la parité sont assez uniformes dans les 5 séries.

En terme d'âge gestationnel, le résultat de notre étude est inférieur aux autres. De plus, ce résultat est biaisé par les 19% de perdues de vues.

De la même façon, le taux des β -hCG est inférieur. On peut penser que ce résultat s'explique par le fait que notre étude n'a inclus que les patientes dont le taux était inférieur à 10 000 UI/L, contrairement aux autres études. Le terme et le taux de β -hCG plus bas sont en corrélation puisqu'une grossesse avancée affiche des β -hCG plus élevés. Ces deux résultats sont donc en accord avec les critères d'inclusion de notre étude.

Les signes échographiques à type d'image latéro-utérine sont présents dans 17 à 94% des cas selon les études, notre pourcentage de 52% se situe donc dans la moyenne.

Par contre, il est clair que le taux de succès de notre étude est inférieur aux données de la littérature, allant de 68,5% à 94%. Ce résultat nous a conduits à en rechercher les causes que nous développerons par la suite.

Le délai de négativisation des β -hCG est en moyenne de 24 jours avec des limites entre 10 et 45 jours, ce qui reste acceptable pour une prise en charge ambulatoire des patientes.

En se plaçant dans une optique d'évaluation des pratiques professionnelles, on

retiendra que notre taux de réussite du traitement médical par MTX est plus faible que celui attendu aux vues des données de la littérature. Cette constatation nous conduit à rechercher les causes d'un tel résultat.

Les éléments qui peuvent expliquer ce résultat peuvent être de plusieurs ordres :

La première étape de notre réflexion est de vérifier que le produit a été bien utilisé en terme pharmacologique. Nous avons donc vérifié toutes les données auprès de la pharmacie centrale de l'hôpital et il en découle que toutes les patientes traitées ont bien reçu une dose de MTX à raison de 1mg/kg de poids corporel. La posologie efficace a donc été bien respectée.

Dans un deuxième temps, on peut exclure les biais de sélection car les données de la population sont comparables aux autres études. En ce qui concerne la grossesse en elle-même, c'est-à-dire β -hCG et terme, ces paramètres sont plutôt à notre avantage et tendraient à nous donner un taux de succès plus élevé (en rappelant qu'un taux bas initial de β -hCG est le facteur prédictif le plus sensible à la réussite du traitement médical). Or ce n'est pas le cas. Cette réflexion faite, on se rappellera que notre effectif se limite 31 patientes.

Après avoir éliminé les défauts de la technique et les biais de sélection, cela nous amène à s'interroger sur les problèmes de procédures : c'est le troisième point de notre réflexion.

Le troisième lieu est donc représenté par l'évaluation du bon respect de la procédure de la prise en charge de ces patientes.

Plusieurs points sont à rappeler à ce sujet. Une fois le diagnostic de GEU suspecté et les critères remplis, la patiente candidate au traitement médical par MTX :

- entre dans le protocole MTX du service (annexe 1)
- son dossier est soumis au staff pour décision thérapeutique
- un médecin référent est désigné pour chaque patiente
- son consentement doit être signé (annexe 2) et archivé dans son dossier
- un dossier spécifique est ouvert et rempli jusqu'à la fin de la prise en charge (annexe 3)

Toujours dans une optique d'évaluation des pratiques professionnelles, nous avons vérifié, étape par étape, le bon respect de la procédure.

Tout d'abord, nous avons constaté que le protocole MTX (annexe 1) ne figurait pas dans le « classeur des protocoles » des urgences gynécologiques mis à disposition du personnel soignant. D'autre part que le personnel ne sait pas où est rangé le dossier spécifique au MTX (annexe 3). Ce qui en découle est que sur l'ensemble des 42 dossiers exploités, seulement 7 dossiers comportaient ce document mais aucun n'était rempli jusqu'au bout. Les suivis de dosages de β -hCG n'étaient pas tous portés, aucune conclusion du traitement médical n'était énoncée.

Le protocole mis en place depuis le 1^{er} Janvier 2005 est donc méconnu des professionnels de santé et n'est donc pas exploité à 100%.

Tous les dossiers sont bien présentés au staff et la décision thérapeutique est prise de façon collégiale ; il existe bien à ce niveau une diffusion informelle pour chaque cas, avec notamment la désignation d'un médecin référent pour chaque patiente.

Quant au consentement éclairé, il figure bien dans tous les dossiers et comporte toutes les coordonnées de la patiente nécessaires pour la contacter en cas de

non présentation aux visites.

La conséquence directe de ces dysfonctionnements d'ordre organisationnelle est le grand nombre de perdues de vue constaté dans notre étude.

Si on revient sur les 8 patientes qui ont été perdues de vue dès la 1^{ère} injection de MTX, ce qui représente tout de même 19% de l'effectif total de l'étude, étant donné la configuration insulaire et le nombre limité de centres capables de prendre en charge cette pathologie, on est en droit de penser que si une patiente avait dû être prise en charge secondairement, l'information serait remontée jusqu'au CHU.

On peut donc légitimement faire l'hypothèse que ces patientes ont présenté un succès au traitement médical et qu'elles n'ont pas jugé bon de recontacter le CHU devant une bonne évolution clinique.

A partir de cette hypothèse et par extrapolation, le nombre de succès au traitement médical par MTX compterait 27 patientes et par conséquent le taux de succès s'élèverait à 69,2%, ce qui nous rapproche des résultats de la littérature allant de 68,5% à 94,2%.

2. Conclusion

Sur ces constatations et dans l'optique de cette évaluation des pratiques professionnelles, je propose un certain nombre de mesures à mettre en place afin de renforcer la bonne application de ce protocole :

- de renforcer l'information sur le protocole au niveau de tous les professionnels qui interviennent dans cette démarche c'est-à-dire que le protocole soit disponible dans tous les services dans les classeurs réservés à cet effet
- le dossier spécifique doit être effectivement et intégralement exploité
- une implication plus concrète du médecin qui été désigné comme référent au cours du staff. A ce propos je propose que soit inscrit dans le dossier spécifique la date de prise de décision thérapeutique et que soit présentée de façon systématique la conclusion de chaque cas ; ainsi seront plus facilement pointés du doigt les cas où les patientes échapperaient au suivi. Ces modifications figurent en jaune sur la nouvelle version que je vous propose (annexe 5).
- compte tenu du nombre élevé de perdues de vue, il serait souhaitable de revoir l'information donnée aux patientes, de souligner la potentielle gravité de la GEU et l'importance d'un suivi soutenu et rigoureux qui incombe au traitement par MTX. Un paragraphe supplémentaire a été ajouté en jaune sur la nouvelle version du consentement éclairé (annexe 4)

Enfin, une fois ces mesures mises en place et respectées, il serait intéressant d'ouvrir une nouvelle évaluation dans un délai comparable à celui-ci, c'est-à-dire dans 18 à 24 mois, afin de constater les améliorations que nous sommes

convaincus d'observer devant la simplicité des nouvelles mesures à mettre en place.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Ectopic pregnancy United States 1990-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44 : 46,48

[2] Chapron C Fernandez H, Dubuisson JB. Le traitement de la grossesse extra-utérine. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000; 29 : 351-361.

[3] P.Madelenat, F.Goffinet, M.Dreyfus. Journal de Gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction Reprod 2003; 32 p

[4] Dupuis O, Benifla JI, Batallan A, Dhainaut-Renolleau C et Madelenat P. Grossesse extra-utérine. EMC gynécologie/obstétrique, 5-032-A-30, 2001, 18p.

[5] Fernandez H, Coste J, Job-Spira N. Controlled ovarian hyperstimulation as a risk factor for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1991 ; 78 : 656-659

[6] American fertility society for assisted reproductive technologie. Assisted reproductive technologie in the united states and canada : 1994 results generated from. the american society for reproductive médecine/society for assisted reproductive technologie registry. Fertil Steril 1996 ; 66 : 697-705

[7] Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaugheussy A. Embryo transfer techniques as a cause of ectopic pregnancy in vitro fertilisation Fertil Steril 1993 ; 60 : 919-921

[8] Svare J, Norup P, Grove Thomsen S, Hornnes P, Maigaard S, Helm P et al. Heterotopic pregnancies after in vitro fertilisation and embryo transfer : a danis survey. Hum reprod 1993; 8 : 116-118

[9] Senterman M, Jibodh R, Tulandi T. Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. *Am J obstet gynecol* 1988 ; 159 : 939-941

[10] Fernandez Hervé. Grossesse extra-utérine : étiologie, diagnostic, évolution, traitement. *La revue du praticien* 2000, 50 : 2303-2307

[11] Kadar N, Caldwell BW, Romero R. A méthode of screening for ectopic pregnancy and its indication. *Obstet Gynecol* 1981 ; 58 : 162-166

[12] Saxon D, Falcone T, Mascha EJ, Marino T, Yao M, Tulandi T. A study of ruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 46-49

[13] Cacciatore B, Sternman UH, Ylöstalo P. Comparison of vaginal abdominal and vaginal sonography in suspected ectopic pregnancy. *Obstet gynecol* 1989 ; 73 : 770-774

[14] Mehta TS, Levine D, McArdle CR. Lack of sensivity of endometrial thickness in predicting the présence of an ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 1999 ; 18 : 117-122

[15] Spandorfer SD, Barnhart KT. Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996 ; 66 : 474-477

[16] Kataoka ML, Togashi K, Kobayashi I, Inoue T, Fujii S, Konishi J. Evaluation of ectopic pregnancy by magnétique résonance imagina *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 2644-2650

- [17] Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Nonsurgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1990 ; 54 : 537-538
- [18] Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 1010-1015
- [19] Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate. Report of a successful case. *Fertil Steril* 1982 ; 37 : 851-852.
- [20] Lund JJ. Early ectopic pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1955 ; 62 : 80-84
- [21] Silva P, Schaper A, Rooney B. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993 ; 81 : 710-715.
- [22] Fernandez H. *Grossesse extra-utérine*. Paris : Flammarion Médecine-sciences, 1997
- [23] Hajenius PJ, Engelsberg S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997 ; 350 : 774-779
- [24] Lipscomb GH, Bran D, McCord LM, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single dose MTX. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 178 : 1354-1358

[25] Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *New England J Med* 1999 ; 341 : 1974-8

[26] Pansky M, Bukovsky J, Golan A, Avrech O, Langer R, Weinraub Z et coll. Reproductive outcome after laparoscopic local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1993 ; 60 : 85-87

[27] Fernandez H, Lelaidier C, Baton C, Bourget P, Frydman R. return of reproductive performance after expectant management and local treatment for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991 ; 6 : 1474-1477

[28] ACOG practice bulletin. Medical management of tubal pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1999 ; 65 : 97-103

[29] Lecru F, Robin F, Chasset S, Leonard F, Guitti S, Taurelle R. Direct cost of single dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. Prospective comparison with laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 ; 88 : 1-6

[30] Lundorff P, Thorburn J, Lindblom B. Fertility outcome after conservative surgical treatment of ectopic pregnancy evaluated in a randomized trial. *Fertil Steril* 1992 ; 57 : 998-1002

[31] Dubuisson JB, Aubriot FX, Cardon V. Laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1987 ; 47 : 225-228

[32] Bruhat MA, Mage G, Pouly JL, Manhes H, Canis M, Wattiez A. Operative laparoscopy. Paris, Medsi MacGraw-Hill éd., 1992

[33] Pouly JL, Manhes H, Mage G, Canis M, Bruhat MA. Conservative laparoscopy treatment of 321 ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1986 ; 46 : 1093-1099

[34] Pouly JL, Chapron C, Manhes H, Mage G, Canis M, Wattiez A, Bruhat MA. Multifactorial analysis of fertility after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 223 patients. *Fertil Steril* 1991 ; 56 : 453-460

[35] Houle C, Mage G, Wattiez A, Canis M, Pouly JL, Manhes H, Bruhat MA. Thérapeutique de la grossesse extra-utérine. *Le Concours Médical* 12-02-2000 ; 122-06 : 407-411

[36] Pouly JL, Chapron C, Manhes H, Mage G, Canis M, Wattiez A, Bruhat MA. Proposition d'un score préthérapeutique et d'une stratégie du traitement chirurgical. *Contracept Fertil Sexual* 1991 ; 19 : 461-467

[37] Bruhat MA, Mage G, Pouly JL, Manhes H. Treatment of ectopic pregnancy by means of laparoscopy. *Fertil Steril* 1980 ; 33 : 411-414

[38] Arnholdt H, Mcisci F, Fandrey K, Lorhs U. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1991 ; 60 : 365-672

[39] Buster JE, Carson SA. Ectopic pregnancy ; new advances in diagnosis and treatment. *Curr opinion Osbtet Gynecol* 1995 ; 7 : 168-176

[40] Risquez F, Forman R, Maleika F, Foulot H, Reidy J, Chapman M, Zorn JR. Transcervical cannulation of the fallopian tube for the management of ectopic pregnancy : prospective multicenter study. *Fertil Steril* 1992 ; 58 : 1131-1135

[41] Risquez F, Pennehouat G, Foulot H, Mathieson J, Dubuisson JB, Bonnin A, Madelenat P, Zorn JR. transcervical tubal cannulation and falloposcopy for the management of tubal pregnancy. *Human Reprod* 1992 ; 7 : 274-275

[42] Pisarka MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998 ; 351 : 1115-1120

[43] Tzafettaq JM, Stephanatos A, Loufopoulos A, Anapliotis S, Manopoulos M, Kalogeropoulos A. Single high dose of local methotrexate for the management of relatively advanced ectopic pregnancies. *Fertil Steril* 1999 ; 71 : 1010-1013

[44] Fernandez H, Lelaidier C, Bourget P, Frydman R, Ville Y. Treatment unruptured tubal pregnancy with methotrexate : pharmacokinetic analysis of local versus intramuscular administration. *Fertil Steril* 1994 ; 62 : 943-947

[45] Anguenot JL, Bretones S, Dumps P, Campana A. Traitement médical des grossesses extra-utérines par méthotrexate. *M&H Acquisitions thérapeutiques* 1998 : 84-87

[46] Barbarino- Monnier P. Les traitements médicaux des grossesses extra-utérines. *Mises à jour en gynécologie et obstétrique* 1997 ; 21 : 99-116

[47] Tsartsaris V, Malassiné A, Fournier T, Handschuh K, Schaaps JP, Foidart JM, Evain-Brion D, Placenta humain. *EMC Gynécologie/Obstétrique* 2006 ; 5-005-A-10 : 21p.

[48] Philippe E, Dreyfus M. Maladies trophoblastiques gestationnelles. *EMC Gynécologie/Obstétrique* 2006 ; 5-070-C-10 : 20p.

ANNEXE 1

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
DE LA GUADELOUPE**

SERVICE DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

UNITE : GYNECOLOGIE

PROTOCOLE MEDICAL
TRAITEMENT MEDICAL DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE PAR
METHOTREXATE

Procédure N°

**Comité de réalisation : DR MANOUANA M. ; DR KADHEL P. ; DR BARDINET F.
DR VELONASY L. ; Mme BOTTE**
Avis des Médecins-Anesthésistes : DR BELHAMISSI

Rédigé par : DR MANOUANA M. ; DR KADHEL P.

Validé par Prof. E. JANKY :

Total de pages : 5

Annexes : fiche d'information aux patientes et dossier de prise en charge

I-) JUSTIFICATION DU PROTOCOLE

- Le méthotrexate est un anti-néoplasique cytostatique du groupe des anti-folates. Il agit comme un anti-métabolite. Le principal mode d'action du MTX est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase.
- Cette enzyme est nécessaire pour réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire au processus de synthèse de l'ADN. Le MTX va donc inhiber la synthèse des bases purines et bloquer la synthèse de l'ADN, entraînant ainsi l'inhibition de la prolifération cellulaire.
- L'action inhibitrice du MTX sur les cellules trophoblastiques en réplication est utilisée depuis longtemps pour traiter la maladie trophoblastique persistante. L'expérience acquise dans ce domaine a permis de constater l'innocuité du MTX sur l'appareil génital et l'absence d'effet délétère sur la fertilité ultérieure. C'est donc logiquement que le MTX a été utilisé dès les années 80 dans le traitement médical des GEU.
- L'historique de cette utilisation est la suivante :
 - **1981 : KADAR** : seuil de discrimination du taux de β -HCG, au-delà duquel un sac de GIU est toujours visible à l'échographie
 - pour une GIU évolutive ce seuil de visibilité du sac gestationnel est de 1000 UI/L (sonde vaginale)
 - **1982 : TANAKA** : 1^{er} cas de traitement d'une GEU interstitielle par MTX
 - **1990 : STOVALL** : algorithme permettant un diagnostic de GEU sans coelioscopie (taux de β -HCG + progestéronémie + curetage + échographie endovaginale). A partir de cette date, GEU n'est plus synonyme de cœlioscopie ;
- Le MTX a une action sur les cellules du cytotrophoblaste mais pas sur celles du syncytiotrophoblaste (produisant l'HCG)
- c'est pourquoi après injection de MTX la baisse du taux de β -HCG n'est observée qu'à partir du 4^e jour.
 - Par ailleurs, il est démontré que le nombre de cellules cytotrophoblastiques en phase S diminue quand le terme augmente, d'où la diminution de l'efficacité du MTX dans ce cas.

VOIES D'ADMINISTRATION DU MTX

Deux voies d'administration s'opposent, la voie systémique intramusculaire et la voie locale par injection directe dans le sac ovulaire.

- **La voie systémique :**

La voie intramusculaire : représente la voie d'administration la plus utilisée car elle simplifie au maximum le traitement ambulatoire de la GEU.

- **La voie locale, par injection directe dans le sac ovulaire :**

L'injection locale permet, tout en utilisant des doses plus faibles, d'obtenir des concentrations plus élevées de MTX in situ. Son bénéfice essentiel réside dans la diminution des effets secondaires.

- *l'injection échoguidée* : à travers le cul-de-sac vaginal impose une localisation certaine du sac ectopique, des conditions locales propices ainsi qu'un opérateur entraîné à cette technique.
- *l'injection sous contrôle coelioscopique* : peut être employée lorsqu'un doute diagnostique a conduit à pratiquer la coelioscopie ou que la localisation interstitielle ou ovarienne de la GEU laisse entrevoir un traitement coelioscopique mutilant ou aléatoire.

Les études de pharmacocinétique ont montré des taux de MTX sériques comparables ainsi que des taux résiduels à 48 h à la limite de la détection, quelque soit la voie d'administration. Cette décroissance rapide des taux rend inutile l'adjonction d'acide folinique pour prévenir les effets secondaires du MTX.

EFFETS SECONDAIRES DU MTX

Le méthotrexate est un médicament potentiellement toxique. Les effets secondaires graves sont rares mais ont été décrits : syndrome de Stevens Johnson, colite avec diarrhée sanglante fébrile, myélotoxicité, pneumopathie.

Les effets secondaires mineurs sont fréquents : atteinte des muqueuses buccale et gastrique, photosensibilité. Dans la série de Hajenius et al, 61% des femmes ont présenté un effet secondaire de type : conjonctivite (35%), nausée et vomissement (25%), cytolyse hépatique (6%) et cystite (4%).

La supplémentation en acide folinique permet de limiter ces effets secondaires.

Un bilan pré-thérapeutique doit systématiquement être réalisé recherchant une maladie immunosuppressive, une anomalie de la numération formule plaquettes ou du bilan hépatique.

RISQUE DE RUPTURE TUBAIRE ET TRAITEMENT PAR MTX

Ce risque constitue la limite la plus importante du traitement médical et persiste jusqu'à négativation complète des β -HCG.

- la rupture peut survenir même avec des taux très faibles d'HCG et même pendant leur phase de décroissance. Elle peut survenir de quelques heures à 3 mois après le traitement par MTX
- Aucun élément d'anamnèse, clinique, biologique ou échographique, n'est suffisamment sensible pour isoler les GEU à risque de rupture.
- Si un traitement médical est réalisé le risque imprévisible de rupture doit être expliqué à la patiente et la compréhension de cette dernière doit être optimale.
- Une fiche explicative comprenant la description des signes qui doivent emmener la patiente à consulter et les différents rendez-vous doit lui être remise.

CINETIQUE DES β -HCG APRES INJECTION DE MTX

Après une injection de MTX, 86% des patientes ont une augmentation des β -HCG entre J1 et J14. Elles diminuent entre J5 et J7 dans 97% des cas.

La surveillance des β -HCG doit être hebdomadaire et poursuivie jusqu'à négativation. Le délai de « résolution », délai nécessaire pour obtenir cette « négativation », est en moyenne de 34 jours avec un extrême de 109 jours.

II-) CRITERES D'ELIGIBILITE DU TRAITEMENT MEDICAL PAR MTX

- 1-) taux de β -HCG < 10000 UI/L (pour la majorité des équipes actuelles, au lieu de 5000 UI/L auparavant)
- 2-) absence d'épanchement pelvien
- 3-) absence de douleur pelvienne pouvant justifier une exploration pelvienne chirurgicale
- 4-) état hémodynamique normal et stable
- 5-) absence de contre indications au MTX
 - fonction rénale et hépatique normales, NFS- plaquettes normales
 - diamètre de la GEU < 4 cm
 - absence d'activité cardiaque
 - cœlioscopie non nécessaire au diagnostic, ou cœlioscopie « blanche » + vacuité utérine + taux de β -HCG > au seuil de visibilité échographique
- 6-) échec du traitement chirurgical conservateur : absence de baisse significative au contrôle du taux de β -HCG chez les patientes ayant bénéficié initialement d'un traitement chirurgical avec salpingotomie
- 7-) consentement éclairé de la patiente qui atteste par écrit avoir bien compris les explications, (en termes simples et compréhensifs pour elle) , données par l'équipe médicale, concernant les séquences thérapeutiques et acceptant donc le protocole de surveillance
- 8-) lieu de résidence avec accessibilité facile et rapide afin que la patiente puisse consulter aux urgences de gynécologie-obstétrique dans les meilleurs délais si nécessaire
- 9-) médecin-référent du service désigné

III-) CRITERES DE NON ELIGIBILITE DU TRAITEMENT MEDICAL PAR MTX

III-1) CONTRE- INDICATIONS ABSOLUES

- Absence de consentement éclairé
- Absence de compréhension et défaut présumé d'observance
- Etat hémodynamique instable
- Epanchement intra-péritonéal et / ou douleur nécessitant une exploration chirurgicale
- GEU > 4 cm
- ATCD de GEU homo latérale
- Algorithme (arbre décisionnel) ne permettant pas un diagnostic médical de GEU

III-2) CONTRE- INDICATIONS RELATIVES

- Activité cardiaque : un taux d'échec élevé, > à 12% est constaté en cas d'activité cardiaque présente
- Epanchement péritonéal minime

IV-) MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT (tel qu'il est fait au CHU PAP/ABYMES)

- bilan pré-thérapeutique : NFS, Plaquettes , créatinémie , bilan hépatique
- remplir le registre (se trouvant aux urgences Maternité)
- remplir la fiche « traitement GEU par MTX)
- Médecin -réfèrent pour chaque patiente
- Surveillance du traitement : si le médecin-réfèrent n'est pas joignable ,l'interne doit contacter l'un des médecins des urgences ou le médecin de garde (pour la période de garde)
- **J1** : MTX : 1mg/kg (de poids) ou 50 mg/m² (surface corporelle) en IM
- **J4** : Consultation et dosage taux de β -HCG
- **J7** : Consultation et dosage taux de β -HCG
 - Si le taux d'hCG baisse de plus de 15 % entre J1 et J7, dosage hebdomadaire de l'hCG jusqu'à ce que le taux soit <20 mUI/ml
 - Si le taux d'hCG à J7 > J1 ou si le taux baisse de moins de 15 % entre J1 et J7, faire une deuxième injection de MTX (1 mg/kg IM). Faire un bilan sanguin (NFS, plaquettes, créatinémie, SGOT, SGPT, GGT) qui sera répété 7 jours plus tard.
- Le suivi de la 2^{ème} semaine sera identique au suivi de la 1^{ère} semaine
- Dès la négativation des taux d'hCG, : proposer une contraception hormonale pendant 2 à 3 mois

ANNEXE 2

TRAITEMENT MEDICAL DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE PAR METHOTREXATE

DOCUMENT D'INFORMATION POUR LES PATIENTES

Nom ,prénoms

Madame ,

- Vous avez accepté le traitement médicamenteux de votre grossesse extra-utérine .
Le médicament utilisé est le méthotrexate en injection intra-musculaire.
- Ce traitement nécessite une surveillance rigoureuse et régulière avec prises de sang ,
visites médicales et échographies .
- Suivant l'évolution ,une (ou des) injection(s) supplémentaire(s) peuvent être
nécessaires.
- la réussite de ce traitement médical n'est pas garantie .En cas d'échec , le traitement
chirurgical peut être indispensable.
- Pour votre suivi , voici votre prochain rendez-vous entre 7H00-9H00:

.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....
.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....

- Certains signes comme par exemple : douleur brutale et /ou intense , malaise,
saignements plus importants....., doivent vous faire contacter les urgences de la
maternité :
- de 7H00-21H00 : 05 90 89 13 72
- de 21H00-7H00 :05 90 89 13 85
- Votre médecin-référent est le Docteur :
- En son absence , vous pourrez contacter les Médecins du service des urgences de la
Maternité (Rez-de-chaussée) ou le Médecin de garde en maternité.
- le service de gynécologie –obstétrique est à votre disposition pour toute information
complémentaire

TRAITEMENT MEDICAL DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE PAR METHOTREXATE

FICHE PATIENTE

Nom :Prénoms :

Date de naissance :

Adresse ;

.....

Téléphone domicile :Téléphone portable :

Téléphone d'une personne à prévenir :

Au cours de la consultation avec le Dr

J'ai été informée des avantages et des risques du protocole de traitement de la Grossesse Extra-Utérine (G.E.U.) par médicament (injection de methotrexate). Une fiche d'information sur le protocole de ce traitement m'a été remise .

Je confirme que les explications qui m'ont été fournies, l'ont été en termes suffisamment clairs pour me permettre d'arrêter mon choix

Je reconnais aussi que j'ai pu poser toutes les questions que j'ai jugées utiles et j'ai bien compris les réponses qui m'ont été fournies et que j'ai pris note, outre les risques précédemment cités, qu'il existe une imprévisibilité de durée de traitement.

J'accepte les modifications des méthodes de traitement qui pourraient s'avérer nécessaires (à savoir : nécessité d'une intervention chirurgicale)

De mon côté, j'ai informé le Dr, sincèrement et totalement des allergies , ainsi que des interventions, soins, traitements et médicaments dont j'ai bénéficié et que j'ai suivis à ce jour, ainsi que des complications survenues.

J'atteste sur l'honneur que les renseignements fournis ci-dessus sont exacts et véritables .

Madame

Date :

Signature

ANNEXE 3

**TRAITEMENT MEDICAL DE GROSSESSE EXTRA-UTERINE
PAR METHOTREXATE**

RESUME DU DOSSIER MEDICAL

Antécédents

Antécédents médico-chirurgicaux :.....
.....
.....

Antécédents gynéco-obstétricaux :.....
.....
.....

Gestité : Parité : IVG :
GEU : Coté : Type de traitement :

Grossesse actuelle

DDR : Contraception :
Histoire de la maladie :
.....
.....
.....

Consultant :.....

FEUILLE DE SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Taille :

Poids :

Dose de Methotrexate :

Date d'injection :

Date	Consultant	Signes cliniques	Taux de β hCG	Traitement poursuivi Oui - Non	Prochain RDV

Date	Consultant	Signes clinique	Taux de β hCG	Traitement Poursuivi Oui - Non	Prochain RDV

Date	Consultant	Signes clinique	Taux de β hCG	Traitement Poursuivi Oui - Non	Prochain RDV

CONCLUSION TRAITEMENT

GEU traitée médicalement de façon efficace : OUI NON

Nombre de consultations :

Incident notable :

Impression de la patiente :

Si échec préciser la cause :

Mode de traitement chirurgical :

ANNEXE 4 :

TRAITEMENT MEDICAL DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE PAR METHOTREXATE

DOCUMENT D'INFORMATION POUR LES PATIENTES

Nom ,prénoms

Madame ,

- Vous avez accepté le traitement médicamenteux de votre grossesse extra-utérine .
Le médicament utilisé est le méthotrexate en injection intra-musculaire.
- Ce traitement nécessite une surveillance rigoureuse et régulière avec prises de sang ,
visites médicales et échographies .
- Suivant l'évolution ,une (ou des) injection(s) supplémentaire(s) peuvent être
nécessaires.
- la réussite de ce traitement médical n'est pas garantie .En cas d'échec , le traitement
chirurgical peut être indispensable.
- Pour votre suivi , voici votre prochain rendez-vous entre 7H00-9H00:

.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....
.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....	.../.../.....

- Certains signes comme par exemple : douleur brutale et /ou intense , malaise,
saignements plus importants....., doivent vous faire contacter les urgences de la
maternité :
- de 7H00-21H00 : 05 90 89 13 72
- de 21H00-7H00 :05 90 89 13 85
 - Votre médecin-référent est le Docteur :
 - En son absence , vous pourrez contacter les Médecins du service des urgences de la
Maternité (Rez-de-chaussée) ou le Médecin de garde en maternité.
- le service de gynécologie –obstétrique est à votre disposition pour toute information
complémentaire
-

**Nous insistons sur la gravité potentielle de la grossesse extra-utérine, qui
peut mettre votre vie en danger et sur l'importance de faire une
surveillance rigoureuse du traitement médical qui vous a été proposé et de
son efficacité jusqu'à guérison complète.**

TRAITEMENT MEDICAL DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE PAR METHOTREXATE

FICHE PATIENTE

Nom :Prénoms :

Date de naissance :

Adresse ;

.....

Téléphone domicile :Téléphone portable :.....

Téléphone d'une personne à prévenir :

Au cours de la consultation avec le Dr

J'ai été informée des avantages et des risques du protocole de traitement de la Grossesse Extra-Utérine (G.E.U.) par médicament (injection de methotrexate). Une fiche d'information sur le protocole de ce traitement m'a été remise .

Je confirme que les explications qui m'ont été fournies, l'ont été en termes suffisamment clairs pour me permettre d'arrêter mon choix

Je reconnais aussi que j'ai pu poser toutes les questions que j'ai jugées utiles et j'ai bien compris les réponses qui m'ont été fournies et que j'ai pris note, outre les risques précédemment cités, qu'il existe une imprévisibilité de durée de traitement.

J'accepte les modifications des méthodes de traitement qui pourraient s'avérer nécessaires (à savoir : nécessité d'une intervention chirurgicale)

De mon côté, j'ai informé le Dr, sincèrement et totalement des allergies , ainsi que des interventions, soins, traitements et médicaments dont j'ai bénéficié et que j'ai suivis à ce jour, ainsi que des complications survenues.

J'atteste sur l'honneur que les renseignements fournis ci-dessus sont exacts et véritables .

Madame

Date :

Signature

ANNEXE 5

**TRAITEMENT MEDICAL DE GROSSESSE EXTRA-UTERINE
PAR METHOTREXATE**

RESUME DU DOSSIER MEDICAL

Antécédents

Antécédents médico-chirurgicaux :.....
.....
.....

Antécédents gynéco-obstétricaux :.....
.....
.....

Gestité : Parité : IVG :
GEU : Coté : Type de traitement :

Grossesse actuelle

DDR : Contraception :
Histoire de la maladie :
.....
.....

Consultant :.....

Date de la décision de staff :

Médecin référent:

FEUILLE DE SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Taille :

Poids :

Dose de Methotrexate :

Date d'injection :

Date	Consultant	Signes cliniques	Taux de β hCG	Traitement poursuivi Oui - Non	Prochain RDV

Date	Consultant	Signes clinique	Taux de β hCG	Traitement Poursuivi Oui - Non	Prochain RDV

Date	Consultant	Signes clinique	Taux de β hCG	Traitement Poursuivi Oui - Non	Prochain RDV

CONCLUSION TRAITEMENT

GEU traitée médicalement de façon efficace : OUI NON

Nombre de consultations :

Incident notable :

Impression de la patiente :

Si échec préciser la cause :

Mode de traitement chirurgical :

Clôture du dossier au staff du :

SOMMAIRE

<u>REMERCIEMENTS</u>	p.3
<u>A- RAPPELS</u>	p.9
1. Les grossesses extra-utérines.....	p.10
1.1 Introduction.....	p.10
1.2 Épidémiologie.....	p.10
1.3 Facteurs de risque.....	p.11
1.3.1 Les infections pelviennes	
1.3.2 Le tabac	
1.3.3 Antécédents chirurgicaux pelviens	
1.3.4 Rôle des méthodes contraceptives	
1.3.5 PMA et inducteurs de l'ovulation	
1.4 Localisations.....	p.14
1.5 Diagnostic.....	p.15
1.5.1 Symptomatologie clinique	
1.5.2 Bilan paraclinique	
1.5.2.1 Dosage des β -hCG	
1.5.2.2 Echographie	
1.5.2.3 Dosage de la progestéronémie	
1.5.2.4 Autres examens complémentaires	
1.5.3 Algorithmes diagnostiques	
2. Thérapeutique de la GEU.....	p.27
2.1 L'abstention thérapeutique.....	p.28
2.2 Le traitement médical.....	p.29
2.2.1 Posologies et voies d'administration	
2.2.1.1 Injection in situ	
2.2.1.2 Voie générale	
2.2.1.3 Protocole MTX proposé	
2.2.2 Indications	
2.2.3 Contre-indications	
2.2.4 Surveillance	
2.2.5 Effets secondaires	
2.2.6 Résultat de la littérature sur l'efficacité du traitement	
par MTX'	
2.3 Le traitement chirurgical.....	p.41
2.3.1 Techniques	
2.3.2 Indications et contre-indications	
2.3.3 Risques et complications	
2.3.4 Surveillance	

2.3.5 Résultats sur la fertilité	
2.4 Conclusion sur les modalités du traitement chirurgical.....	p.47
2.5 Iconographie.....	p.48
3. Le Méthotrexate.....	p.49
3.1 Le tissu trophoblastique.....	p.49
3.1.1 Rappels physiologiques	
3.1.2 Interactions avec le MTX	
3.2 Indications thérapeutiques.....	p.51
3.3 Posologies et modes d'administration.....	p.52
3.3.1 Voies intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée	
3.3.2 Voie intra-artérielle	
3.3.3 Voie intra-rachidienne	
3.4 Contre-indications.....	p.54
3.5 Mises en garde.....	p.55
3.6 Précautions particulières d'emploi.....	p.56
3.7 Interactions médicamenteuses.....	p.58
3.7.1 Communes à tous les cytotoxiques	
3.7.2 Spécifiques au MTX	
3.8 Grossesse et allaitement.....	p.61
3.9 Effets indésirables.....	p.62
3.9.1 Toxicité hématopoiétique	
3.9.2 Toxicité rénale	
3.9.3 Toxicité hépatique	
3.9.4 Toxicité digestive	
3.9.5 Toxicité cutanéomuqueuse	
3.9.6 Manifestations allergiques	
3.9.7 Toxicité pulmonaire	
3.9.8 Toxicité générale sévère	
3.9.9 Neurotoxicité	
3.9.10 Autres	
3.10 Surdosage.....	p.65
3.11 Propriétés pharmacodynamiques.....	p.65
3.12 Propriétés pharmacocinétiques.....	p.66
3.13 Données de sécurité préclinique.....	p.67
3.13.1 Pouvoir mutagène	
3.13.2 Pouvoir cancérogène	
3.13.3 Pouvoir tératogène	
3.14 Précautions particulières de conservation.....	p.68
3.15 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination	

<u>B- ETUDE PROSPECTIVE DU SERVICE DE GYNECOLOGIE</u>	p.70
1. Méthodes et matériel.....	p.71
1.1 Le protocole MTX	
1.2 Critères d'exclusion	
1.3 Critères d'inclusion	
1.4 Mise en route du protocole et surveillance	
2. Résultats.....	p.77
<u>C- DISCUSSION ET CONCLUSION</u>	p.86
1. Discussion.....	p.87
2. Conclusion.....	p.92
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p.94
<u>ANNEXES</u>	p.101
<u>TABLES DES MATIERES</u>	p.120
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	p.121

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 159

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

OBJECTIF : analyse des résultats de la prise en charge médicale des grossesses extra-utérines dans le service de gynécologie/obstétrique de Pointe à Pitre de Janvier 2005 à Juillet 2006 avec évaluation du protocole médical mis en place au 1^{er} Janvier 2005.

METHODE : étude rétrospective sur dossiers par recherche manuelle dans les archives du service avec un support bibliographique.

RESUME : 42 dossiers ont été retenus, 3 exclus et 8 perdus de vue soit 31 dossiers exploitables pour l'analyse. Les critères d'inclusion sont les suivants : forte suspicion de GEU, β -hCG < 10 000 UI/L, absence d'activité cardiaque fœtale, hématosalpinx < 4cm, hémodynamique stable, bonnes compréhension et compliance au traitement médical par MTX. Le taux de succès de 62% est inférieur à ceux retrouvés dans la littérature mais a permis de mettre en évidence des dysfonctionnements liés au non respect du protocole mis en place.

CONCLUSION : les résultats sont encourageants. Cependant ces résultats pourraient être améliorés par la mise en place de certaines mesures d'ordre organisationnel et qui pourrait donner lieu à une nouvelle évaluation dans 2 ans.

Thèse de doctorat de Médecine Générale

MOTS CLES : *méthotrexate, grossesse extra-utérine, traitement médical, évaluation des pratiques professionnelles*

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2, avenue du Docteur Marcland

87 025 LIMOGES Cedex