

Traitement Medical De La Grossesse Extra-Uterine: à propos de 20 cas et revue de la littérature

F.OUAKKA¹, M.B.IDRISSI¹, M.K.SAOUD¹, N.MAMOUNI¹, S.ERRARHAY¹, C.BOUCHEKHI¹, A.BANANI¹

¹Service de gynécologie-obstétrique -I- du CHU HASSAN II, FES, Faculté de médecine, de pharmacie et de médecine dentaire de Fès

Abstract: Introduction: Ectopic pregnancy (EP) is one of the main causes of maternal mortality whose diagnosis has become earlier thanks to the β -HCG assay and endovaginal ultrasound. The treatment of EP has indeed evolved in three phases, initially surgical by laparotomy, from the 1980s onwards, laparoscopic management has become the reference treatment. **Material and methods:** We conducted a retrospective study of 20 cases of ectopic pregnancy treated with methotrexate in the obstetrics gynecology department of the CHU HASSAN II of FES over a period of 09 years. The analysis of the medical files allowed us to characterize the epidemiological and diagnostic aspects of these cases, to evaluate the effectiveness of the treatment by methotrexate and to compare our results with those of the literature as well as to evaluate the prognosis and the obstetrical fate of the patients treated by MTX. **Results:** EP remains a relatively common condition in our study with a rate of 1.09%. The average age of our MTX-treated patients was 29 years, with a peak of frequency in the age groups between 26 and 35 years, representing 55% of our patients. Our sample is characterised by low parity, with 50% nulliparous, 30% primiparous and 20% multiparous. The most frequent risk factors in our series were: oral contraception in 45% of cases, previous miscarriage in 20% of patients and previous abdomino-pelvic surgery such as caesarean section found in 15% of our patients. However, none of our patients had a history of EP. Clinically, the classic functional triad was found in 60% of cases. The β -hCG level was < 1000 IU/l in 65% of cases, its mean initial value in our series was 1376 IU/L. All patients received medical treatment with intramuscular parenteral methotrexate, of which 18 benefited from a single injection, i.e. a rate of 90%, and 2 patients received 2 IM injections in view of the unsatisfactory drop in b-HCG. With an overall success rate of medical treatment estimated at 95%. Only one case of failure was observed in our study, which benefited from a salpingectomy. However, there were no deaths in our study. Among the 14 patients desiring pregnancy summoned, 9 patients were able to have an intrauterine pregnancy after an average contraceptive duration of 10 months, which represents 47.36% of cases. On the other hand, no case of recurrence of EP was deplored. **Conclusion:** Through the review of the literature and our series made of 20 cases, we noted a success of 95% by MTX administration thus reinforcing the place of the medical treatment in the therapeutic arsenal of the ectopic pregnancy.

Keywords: EP, Methotrexate, success, limit, obstetrical prognosis

Résumé :

Introduction : La GEU est l'une des principales causes de mortalité maternelle dont le diagnostic est devenu plus précoce grâce au dosage du β -HCG et à l'échographie endovaginale. Le traitement de la GEU a en effet évolué en trois phases, initialement chirurgical par laparotomie, à partir des années 1980, la prise en charge coelioscopique est devenue le traitement de référence.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective à propos de 20 cas de grossesse extra-utérine traitées par méthotrexate au sein du service de gynécologie obstétrique du CHU HASSAN II de FES durant une période de 09 ans, L'analyse des dossiers médicaux a permis de caractériser les aspects

Épidémiologiques et diagnostiques de ces cas, évaluer l'efficacité du traitement par méthotrexate et comparer nos résultats avec ceux de la littérature ainsi qu'évaluer le pronostic et le devenir obstétrical des patientes traitées par MTX.

Résultats : La GEU reste une affection relativement fréquente chez nous avec un taux de 1,09%. L'âge moyen de nos patientes traitées par MTX était de 29 ans, avec un pic de fréquence qui se situe dans les tranches d'âge entre 26 et 35 ans, représentant 55% de nos patientes. Notre échantillon est caractérisé par une faible parité, avec 50 % de nullipares, 30% de primipares et 20% de multipare. Les facteurs de risques les plus fréquents dans notre série étaient: la contraception orale dans 45% des cas, ATCD de fausse couche chez 20% des patientes et l'ATCD de chirurgie abdomino-pelvienne type césarienne retrouvée chez 15% de nos patientes. Cependant aucune de nos patientes ne présentait d'ATCD de GEU. Sur le plan clinique, la triade fonctionnelle classique a été retrouvée chez 60% des cas. Le taux de β -hCG était < 1000 UI/l dans 65 % des cas, sa valeur initiale moyenne dans notre série était de 1376 UI/L. Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate par voie parentérale intramusculaire, dont 18 ont bénéficié d'une seule injection soit un taux de 90% et 2 patientes ont reçu 2 injections en IM vu la baisse non satisfaisante de b-HCG. Avec un taux global de réussite du traitement médical estimé à 95%. Un seul cas d'échec a été observé dans notre étude ayant bénéficié d'une salpingectomie. Toutefois aucun décès n'a été déploré dans notre étude. Parmi les 14 patientes désireuses de grossesse convoquées, 9 patientes ont pu avoir une grossesse intra-utérine après une durée moyenne de contraception de 10 mois, ce qui représente 47,36% des cas. Par contre, aucun cas de récurrence de GEU n'a été déploré.

Conclusion : A travers la revue de la littérature et notre série faite de 20 cas, nous avons noté une réussite de 95% par administration MTX renforçant ainsi la place du traitement médical dans l'arsenal thérapeutique de la grossesse extra-utérine.

Mots clés: GEU, Méthotrexate, succès, limite, Pronostic obstétrical

Introduction :

La GEU, selon le CNGOF, correspond à l'implantation de l'œuf en dehors de la cavité utérine, elle constitue l'urgence gynécologique par excellence à laquelle il faut toujours penser chez une femme en âge de procréer en raison de sa morbidité et mortalité, pouvant ainsi mettre en jeu le pronostic vital mais aussi obstétrical des patientes. Le diagnostic repose sur le trépied clinique, échographique et biologique.

Ainsi, quand le diagnostic de la GEU est posé précocement, la chirurgie aussi bien conservatrice que radicale peut alors être évitée au bénéfice d'une approche médicale toujours conservatrice qui prend de plus en plus sa place dans l'arsenal thérapeutique des GEU.

Matériels et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective à propos de 20 cas de grossesse extra-utérine traitées par méthotrexate, colligés au sein du service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de FES, durant une période de 9 ans qui s'étend de janvier 2009 à aout 2017. Les patientes qui ont été incluses dans notre étude sont les patientes ayant une GEU traitées par méthotrexate d'emblée, alors que les patientes ayant une GEU traitées d'emblée chirurgicalement ou chez qui une abstention thérapeutique a été préconisée comme méthode thérapeutique seule ont été exclues.

On s'est servi d'une fiche d'exploitation pour analyser les dossiers médicaux, afin de caractériser les aspects épidémiologiques et diagnostiques de ces cas, évaluer l'efficacité du traitement par méthotrexate et comparer nos résultats avec ceux de la littérature ainsi qu'évaluer le pronostic et le devenir obstétrical des patientes traitées par MTX.

Résultats :

La GEU reste une affection relativement fréquente chez nous avec un taux de 1,09%. L'âge moyen de nos patientes traitées par MTX était de 29 ans, avec un pic de fréquence qui se situe dans les tranches d'âge entre 26 et 35 ans, représentant 55 de nos patientes. Notre échantillon est caractérisé par une faible parité, avec 50 % de nullipares, 30% de primipares et 20% de multipares.

Les facteurs de risques les plus fréquents dans notre série étaient : la contraception orale retrouvée dans 45% des cas, ATCD de fausse couche rencontrée chez 20% des patientes et l'ATCD de chirurgie abdomino-pelvienne à type de césarienne retrouvée chez 15% des cas. Cependant aucune de nos patientes ne présentait d'ATCD de GEU.

L'âge gestationnel moyen au moment de la première injection de MTX était de 5SA dans notre série.

Sur le plan clinique, la triade fonctionnelle classique a été retrouvée chez 60% des cas. Les signes les plus fréquemment retrouvés à l'examen clinique étaient représentés par la sensibilité abdominale chez 45% des cas, les métrorragies ont été objectivées chez 85% des patientes et la sensibilité latéro-utérine dans 65% des cas, alors que la masse LU n'a été retrouvée chez aucune patiente de même que le cri de douglas.

Sur le plan para-clinique, le dosage des β -hCG a été pratiqué chez toutes nos patientes, il a été < 1000 UI/l dans 65 % des cas, entre 1000 et 3000 dans 25% des cas et dans 5% entre 3000 et 5000 ainsi que pour la catégorie supérieure à 5000 UI/l, avec une valeur initiale moyenne de 1376 UI/L(Figure N1).

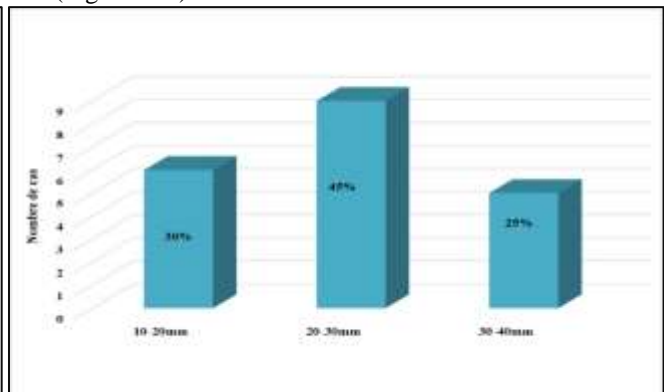
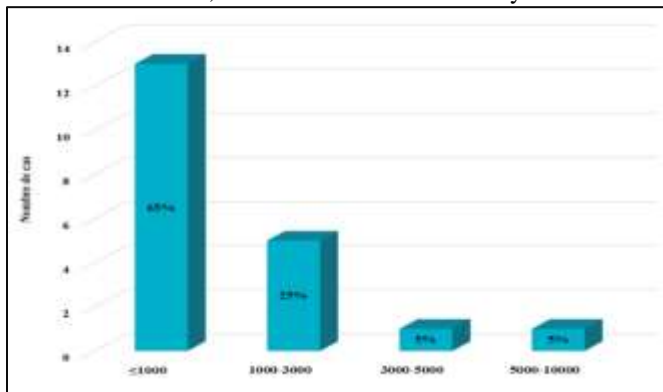


Figure N°1 : Répartition des patientes selon le taux initial de B-HCG(UI/L) Figure N°2 : Répartition des cas selon la taille de la MLU en échographie

L'échographie a permis d'évoquer le diagnostic en montrant la triade : vacuité utérine, MLU et épanchement dans le Douglas dans 45% des cas. La taille de l'ILU a varié entre 13 et 40 mm avec taille moyenne de 25 mm, 75% des patientes avaient une ILU de

taille inférieure à 3 cm et 25% entre 3 et 4cm (**Figure N2**). Un épanchement péritonéal de faible abondance a été retrouvé chez 9 patientes soit chez 45% des cas.

Les critères d'éligibilité aux traitements médicaux chez nos patientes rejoignent ceux recommandés par le CNGOF :

GEU peu ou pas symptomatique.

État hémodynamique stable.

Le CNGOF et la conférence nationale des Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers (PU-PH) en gynécologie obstétrique recommandent un taux de b-HCG inférieur à 5000 UI/L.

Absence d'activité cardiaque, mais certains équipes incluent même les cas avec activité cardiaque positive.

Hématosalpinx < 4cm.

L'exception était chez une seule patiente de 27 ans, pauci-symptomatique avec un taux de b-HCG supérieur à 5000, il était à 8920UI/L avec présence d'une ILU de 25mm sans épanchement péritonéal d'où son inclusion dans notre étude.

Avant l'administration du MTX un bilan pré-thérapeutique a été effectué chez toutes les patientes afin d'éliminer ses contre-indications revenant normal.

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate par voie parentérale intramusculaire,

La surveillance après l'instauration du traitement médical était aussi bien clinique en guettant l'accentuation des algies pelviennes faisant craindre un syndrome fissuraire, que biologique grâce à la cinétique de b-HCG à J4, J7 puis selon un rythme hebdomadaire jusqu'à négativation du taux de b-HCG. Le délai moyen de négativation dans notre étude était de 17jours.

18 patientes avaient bénéficié d'une seule injection soit un taux de 90%. Deux patientes avaient reçu 2 injections en IM vu la baisse non satisfaisante de b-HCG :

La 1^{ère} avait un taux d'HCG initial à 5080 avec une ILU de 19mm et un épanchement minime la surveillance a objectivé une ascension supérieure à 15% d'où la décision d'administrer la 2^{ème} dose de MTX avec bonne évolution.

La 2^{ème} patiente avait un taux initial à 480 UI/L avec ILU de 4cm et un épanchement minime avec cinétique non satisfaisante suscitant la 2^{ème} injection de MTX avec bonne évolution.

Un seul cas d'échec a été observé dans notre étude, chez une patiente qui avait un taux initial d'HCG à 510 avec ILU de 13mm sans épanchement. L'évolution après injection de MTX a été marquée par l'accentuation des algies pelviennes, l'ascension du taux de b-HCG devenant à 735 et l'apparition d'un épanchement péritonéal à l'échographie, d'où l'indication de réaliser une salpingectomie droite. Toutefois aucun décès n'a été déploré dans notre étude.

Le taux global de réussite du traitement médical dans notre série est estimé à 95%. Ce taux élevé de réussite dans notre étude peut être expliqué par la sélection restreinte des cas, selon des indications strictes notamment le taux initial de B-HCG et la taille de la MLU qui sont diminués dans notre série et également par le faible effectif de notre échantillon.

Parmi les 14 patientes désireuses de grossesse convoquées, 9 patientes ont pu avoir une grossesse intra-utérine après une durée moyenne de contraception de 10 mois, ce qui représente 47,36% des cas. Par contre, aucun cas de récurrence de GEU n'a été déploré.

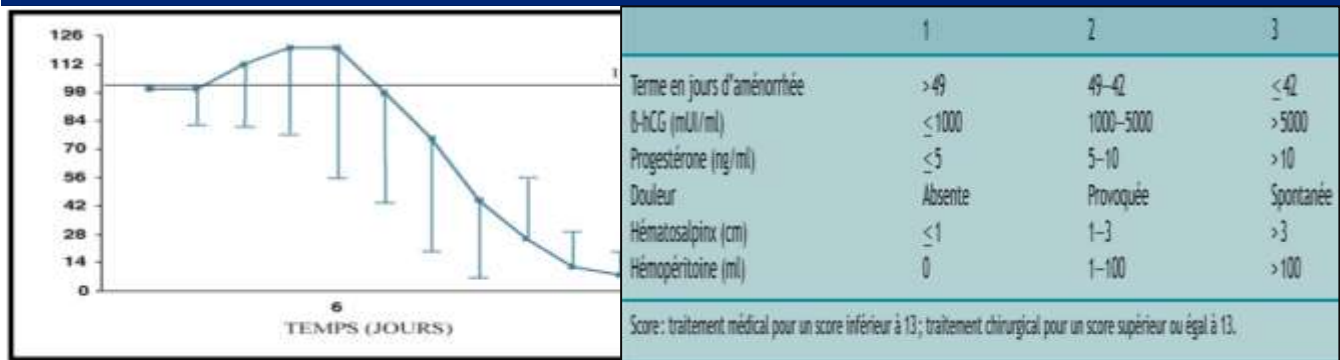
Discussion:

Le traitement de la GEU a en effet évolué en trois phases, il était initialement chirurgical et réalisé par laparotomie. À partir des années 1980, la prise en charge coelioscopique est devenue le traitement de référence. Ensuite, depuis la description princeps par Tanaka et al. en 1982 d'une grossesse interstitielle traitée par méthotrexate, le traitement médical de la GEU se présente comme une véritable alternative au traitement chirurgical dans des indications bien définies, et peut concerner 30 à 50 % des patientes [2].

Plusieurs études ont été menées pour prouver que l'efficacité du MTX était comparable à celle de la salpingotomie laparoscopique. Cependant, une sélection rigoureuse des cas pour la prise en charge médicale est importante selon des critères bien définis.

Fernandez et al [3] ont proposé un score intégrant des éléments cliniques, biologiques et échographiques des patientes présentant une GEU dans le but de sélectionner les cas pouvant bénéficier d'un traitement médical, chaque paramètre est coté de 1 à 3. Pour un score inférieur strictement à 13, un traitement médical peut être entrepris et le taux de succès est supérieur à 90% à condition que l'injection de méthotrexate soit in situ. Au-delà de ce chiffre, le taux d'échec est proche de 50% [4] (Figure N°3).

Le dosage de la progestéronémie en urgence n'est souvent pas disponible, d'où l'utilisation du score de Fernandez modifié (sans progestéronémie) recommandant le traitement médical s'il est inférieur à 10 [5].

**Figure N°4 : Évolution des b-HCG après MTX****Figure N°3 : Score de Fernandez**

Le traitement médical chez une patiente porteuse d'une GEU doit être soutenu par des arguments solides, qui doivent prendre en compte aussi bien les chances de réussite du traitement, que le confort et l'avenir obstétrical de la patiente, ainsi les objectifs du traitement médical sont :

- ❖ Préserver le pronostic vital
- ❖ Traiter la GEU avant qu'elle ne provoque un hémopéritoine
- ❖ Réduire au maximum la morbidité thérapeutique
- ❖ Limiter le risque de récurrence
- ❖ Préserver la fertilité
- ❖ Éviter les risques liés à l'anesthésie et à la chirurgie, l'évitement de l'hospitalisation, et la réduction des coûts.

Plusieurs études ont été menées afin de définir les situations d'éligibilité du traitement médical et qui intéressent les GEU tubaires, comme c'est la localisation la plus fréquente :

➤ Les indications sont réparties en indications de 1ère intention [6] :

- ❖ GEU peu ou pas symptomatique, comme c'était le cas chez la majorité de nos patientes.
- ❖ État hémodynamique stable.
- ❖ Taux de β-hCG < 10000 UI/l, par contre le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et la conférence nationale des Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers (PU-PH) en gynécologie obstétrique recommandent un taux inférieur à 5000 UI/l, une seule patiente dans notre série avait un taux de B-HCG à 8920 UI/L avec succès.
- ❖ Absence d'activité cardiaque, mais certains équipes incluent même les cas avec activité cardiaque positive.
- ❖ Hématosalpinx < 4cm.
- ❖ La GEU de diagnostic ne nécessitant pas la cœlioscopie.
- ❖ Absence de contre-indication de MTX.
- ❖ GEU cornuane considérée par plusieurs auteurs comme la seule indication du traitement par méthotrexate in situ par voie cœlioscopique.
- ❖ GEU sur trompe unique.

➤ On a recours au MTX en 2ème intention [1], en cas de :

- ❖ Stagnation du taux de b hCG témoignant de la persistance de trophoblaste après traitement chirurgical conservateur
- ❖ Contre-indication à l'anesthésie
- ❖ Patiente multi-opérée ou Obésité morbide
- ❖ Antécédents chirurgicaux pelviens importants
- ❖ Les GEU de localisation interstitielles puisque peu de chirurgiens ont une habileté suffisante pour traiter ce type de grossesse en cœlioscopie.

➤ Les contre-indications du traitement médical par MTX sont [1] :

- ❖ Absence de compréhension ou de compliance au suivi.
- ❖ État hémodynamique instable (pouls, tension artérielle).

- ❖ Épanchement extra pelvien à l'échographie.
- ❖ Antécédent de GEU homolatérale.
- ❖ Contre-indication du MTX: atteinte hépatique, insuffisance rénale, thrombopénie ($<100000/\text{mm}^3$), leucopénie ($<2000/\text{mm}^3$), anémie.

Le méthotrexate (MTX) est de loin la molécule la plus utilisée dans le traitement médical de la GEU, administrée par plusieurs voies mais la voie IM reste la plus fréquemment utilisée. Ensuite, le traitement par voie locale, soit sous contrôle échographique, soit au cours de la cœlioscopie est apparu avec le souci d'une action optimale pour un minimum d'effets secondaires.

La revue de la littérature du traitement médical de la GEU tubaire retrouve trois schémas thérapeutiques à base de MTX : traitement intramusculaire (IM) monodose, traitement intramusculaire multidoses et injection in situ [7].

MTX en IM multidoses : utilisé surtout aux États-Unis, ce protocole comporte quatre injections intramusculaires de 1 mg/kg de MTX à j0, j2, j4 et j6 avec des injections intramusculaires de 0,1 mg/kg d'acide folinique à j1, j3, j5, j7. Selon le CNGOF cette supplémentation en acide folique n'est actuellement pas recommandée, mais elle devra être envisagée en cas de nécessité d'administrer une 2e dose quelques jours plus tard [7]. Un dosage d'hCG est réalisé à j14 et un échec est défini par un taux de b-hCG supérieur à 40 % du taux initial. Entre 1982 et 1997, 338 cas de GEU ont été traités avec ce protocole avec un taux de succès de 93 % [8]. En France, ce protocole est peu utilisé, probablement en raison de sa toxicité. Dans une étude récente, Alleyassin rapporte 28 % de complications dans le groupe dose unique versus 37% dans le groupe injections multiples [9].

Le traitement par injection IM unique : le plus utilisé en France (CNGOF) et celui qu'on a utilisé dans notre série, il est constitué d'une injection à j0 intramusculaire de 1mg/Kg ou 50 mg/m² de MTX. Un dosage d'hCG est réalisé à j4 et à j7 [10]. L'échec est défini si les b-hCG n'ont pas diminué de 15 % ou plus, à j7 par rapport au taux de j4. En cas d'échec, une deuxième injection est réalisée à j7. Si les b-hCG ont diminué de 15 % ou plus, le dosage est répété chaque semaine jusqu'à l'obtention d'une négativation des b-hCG [10].

Le traitement réalisé par injection in situ: sous contrôle échoguidé ou sous cœlioscopie. L'avantage théorique de cette voie d'administration est de diminuer les effets secondaires du MTX, mais en pratique, même avec cette voie des effets secondaires ont été observés, de plus, cette voie nécessite une technique invasive.

Un autre protocole de MTX c'est **Le protocole de double dose** qui comprend l'administration de deux doses de méthotrexate à j0 et à j4. Il a été développé pour tenter de combiner l'efficacité et l'innocuité des schémas thérapeutiques à doses multiples et à dose unique. Une méta-analyse plus récente publiée en 2017, ayant comme objectif d'explorer quel régime du traitement médical est approprié pour les patientes ayant une grossesse extra-utérine. Ayant conclu que le traitement avec MTX à dose unique a moins d'effets secondaires, et que le taux de réussite est similaire avec le protocole à doses multiples. Cependant, le protocole MTX à double dose s'est avéré être une alternative efficace et sûre par rapport au protocole à dose unique de MTX [12].

Le traitement médical de la GEU par MTX présente des taux de succès de 78 à 96%. Le risque d'échec persiste jusqu'à négativation du taux d'hCG [13]. Pour cette raison, lors du choix de la mise en œuvre du traitement médical, il est nécessaire que les patientes soient régulièrement suivies jusqu'à négativation du taux sérique d'hCG, il est essentiel également d'informer les patientes des différentes contraintes car la longueur du suivi et les réhospitalisations peuvent diminuer leur qualité de vie et rendre l'observance thérapeutique plus difficile. La surveillance est à la fois clinique, biologique et échographique [13] :

Surveillance clinique : la patiente doit être informée d'une possible recrudescence des douleurs pelviennes 2 à 7 jours après l'injection du MTX. La surveillance de l'état hémodynamique et de l'abdomen est importante afin de guetter l'apparition des signes d'une fissuration ou d'une rupture secondaire. Ce syndrome est appelé dans la littérature le syndrome de séparation, correspondant à la nécrose de la grossesse extra- utérine et le problème consiste à le différencier de la rupture tubaire [1].

Surveillance biologique : est centrée sur des dosages réguliers de βhCG plasmatiques avec des schémas très voisins selon les équipes, mais Le protocole classiquement utilisé est celui de Stovall : dosage du taux sérique de b-HCG à J1, J4 et J7, puis de façon hebdomadaire jusqu'à négativation après injection de MTX (Figure N°4) [14].

Echographique : Elle n'est pas réalisée de façon systématique par majorité des auteurs. En revanche, elle s'impose en cas de survenue d'une complication dans le suivi [14].

Nos patientes avaient bénéficié du traitement par MTX selon le protocole à dose unique, en hospitalier avec surveillance rapprochée clinique et biologique. Dans notre étude, 18 patientes avaient bénéficié d'une seule dose soit un taux de 90%. La décision d'une deuxième dose de MTX est prise devant l'ascension ou la baisse inférieure à 15% de b-HCG sérique entre J4 et J7 et ou une ascension ou stagnation de ce taux entre deux dosages hebdomadaires.. Deux patientes avaient reçu la 2ème dose de MTX en IM vu la baisse non satisfaisante de b-HCG avec bonne évolution.

Il est recommandé un maximum de trois injections de MTX à au moins une semaine d'intervalle. À l'issue de ces trois injections, si les b-hCG ne diminuent pas, la patiente sera candidate à un traitement chirurgical. Pisarska et al ont répertorié une série contenant sept études impliquant 393 patientes traitées pour GEU par injection unique de MTX, avec un taux de succès d'une injection de 79 %, mais 8% des femmes avaient besoin d'une deuxième injection (taux de succès global de 87 %) [11] ; Une autre série américaine de Lipscomb de 350 cas confirme ces résultats avec un taux de succès global de 91 %, dont 82% avaient reçu une seule dose de MTX.

Dans notre série 90% des cas ont reçu une seule injection avec recours à une 2^{ème} dose chez deux patientes soit un taux de 10%, avec un taux de réussite global de 95% et de 85% après une seule dose de MTX, rejoignant ainsi les données de la littérature.

Une analyse rétrospective [15] a démontré que le niveau de β -HCG de J7 était meilleur que celui du J4 comme facteur prédictif de la nécessité d'une dose supplémentaire de MTX. Ceci en se basant sur certains arguments tels le fait que l'élévation transitoire de β -HCG à J4 peut être prise à tort pour une forte suspicion d'échec thérapeutique, et la décision de gestion n'est pas prise jusqu'à J7. La performance de ce nouveau protocole de surveillance alternative sans dosage de b-HCG à J4 a été comparée à celle du protocole de Stovall pour prédire la nécessité d'une seconde dose de méthotrexate [15].

En utilisant ce protocole alternatif particulier, aucune des patientes nécessitant un traitement supplémentaire par le MTX par le protocole traditionnel aurait été manqué et une patiente sur 20 recevrait une dose supplémentaire de MTX par rapport au protocole traditionnel [15].

Ainsi, il est possible d'établir un nouveau modèle de surveillance, qui évite l'évaluation clinique et le dosage de β -HCG sérique à J4, tant que les patientes sont cliniquement stables, et permet non seulement d'être plus efficace en termes de coût et de commodité, mais aussi d'éviter l'anxiété tant pour les patientes que pour les médecins, mais ces résultats nécessitent une confirmation par d'autres études [15].

La durée moyenne de suivi est de 30 jours dans la plupart des séries et pouvant aller de 7 à 120 jours avant la négativation des hCG. Dans notre série la durée moyenne de négativation chez nos patientes est de 17 jours.

La surveillance post-thérapeutique consiste non seulement à évaluer l'efficacité du traitement médical mais également à guetter ses effets secondaires notamment les effets indésirables du méthotrexate à savoir :

Myélotoxicité touchant les trois lignées (thrombopénie, anémie, leucopénie),

Hépatotoxicité,

Atteinte pulmonaire à type de fibrose pulmonaire voire des accidents graves comme la toxidermie ou de simples troubles digestifs.

Auteurs	Année	Nombre de cas	Taux de succès(%)
Stovall et al	1993	120	94.2
Corsan et al	1995	44	75
Stika et al	1996	60	78
Sowter et al	2001	34	85
Nazac et al	2003	137	67.1
Rabischong et al	2010	419	75.4
Cohen et al	2014	238	87
Notre série	2017	20	95

Figure N°5 : Taux de succès de MTX selon la littérature

Le traitement médical constitue une alternative intéressante à la chirurgie dans la gestion des GEU non compliquées, limité d'une part par le risque d'échec et d'autre part par le suivi prolongé avec un taux de succès variant entre 70% à 94,2% (Figure N°5). La littérature présente un certain nombre de facteurs prédictifs de succès du traitement médical de GEU à base de méthotrexate. A partir des résultats des différentes études menées dans ce sens, on conclue que le taux préthérapeutique de b- HCG constitue le meilleur facteur pronostique pour prédire le succès de traitement des GEU par MTX, avec des seuils qui varient selon les auteurs. L'étude de BONIN [16] a permis l'évaluation de la valeur pronostique du niveau de hCG à J0, et a permis d'identifier un seuil de 1000 UI / l, avec une sensibilité et une spécificité de 70%, les valeurs initiales de hCG <1000 UI / l étaient associées à un taux de réussite de 90%. Une relation inversement proportionnelle a été observée entre le taux de succès du traitement médical et les taux initiaux d'hCG, le premier diminuant au fur et à mesure que ce dernier augmentait (Figure N°6) [16]. Dans notre étude une patiente avait

un taux initial de b-HCG élevé à 8920 UI/L avec succès du traitement par MTX après une dose unique, en revanche le seul échec dans notre série a concerné un cas avec taux de b-HCG initial à 510 UI/L ce qui suggère que d'autres paramètres sont impliqués que d'autres études avaient considéré notamment le taux de progestéronémie, la taille de la masse annexielle inférieure à 4cm, l'absence d'épanchement péritonéal et d'activité cardiaque comme des prédicteurs du succès de ce type de traitement.

Dans les pays développés, la problématique de la prise en charge de la GEU s'est déplacée progressivement du traitement initial vers la fertilité ultérieure qui devient l'enjeu principal pour les patientes, une fois le risque vital est écarté.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à ce sujet de fertilité après traitement de la GEU, afin de comparer les résultats des différentes modalités thérapeutiques à savoir le traitement chirurgical qu'il soit radical ou conservateur et le traitement médical en matière de taux de GIU ultérieures et de taux de récurrence de GEU.

À la lumière de ces différentes études aucune différence n'a été décelée entre le traitement médical d'une part et le traitement chirurgical d'autre part en matière de de GIU ultérieure et de récurrence. Parmi ces études on rapporte l'essai multicentrique de DEMETER [16] dont Les résultats à 2 ans montrent un taux de grossesse intra-utérine de 67% et une récurrence de grossesse extra-utérine de 12% après traitement médical. Sans qu'il y ait de différence significative ni pour la récurrence des GEU ni pour la fertilité spontanée quel que soit le traitement.

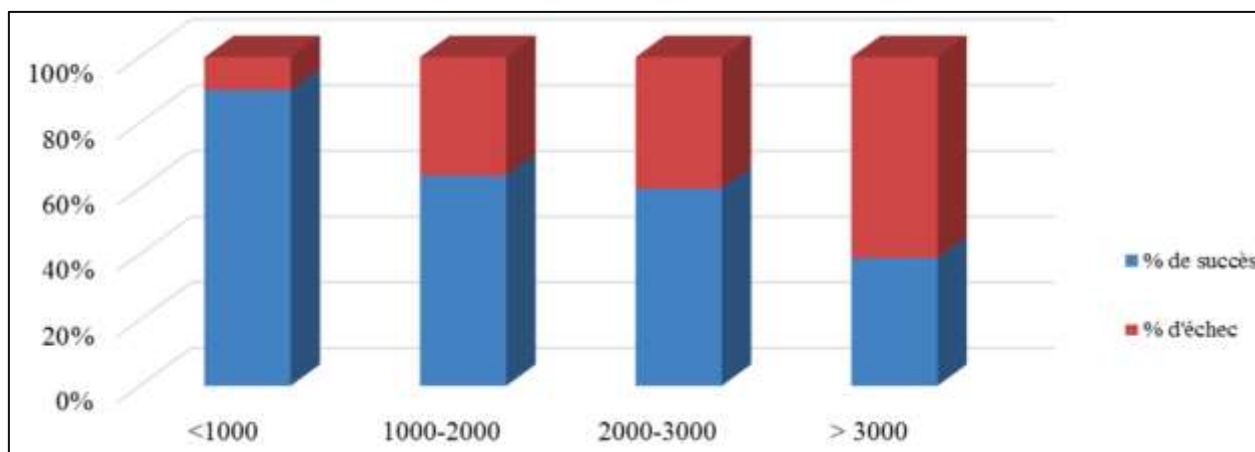


Figure N° 6 : Taux de succès du traitement par MTX selon le taux préthérapeutique de b-HCG (UI/L) [16]

Le pronostic de la fertilité est plus lié donc, à la patiente elle-même qu'au choix thérapeutique. Ce qui est corroboré par l'absence de différence de taux de grossesse entre traitement radical et conservateur. Ainsi, à la question sur les risques de récurrence, les traitements utilisés ne nuisent pas et on préférera le traitement médical. Les caractéristiques de la GEU comme sa taille, sa localisation, la notion de rupture tubaire ou le volume initial de l'hémopéritoine ne modifient pas le pronostic de fertilité. En revanche, les antécédents de GEU, de salpingites, de trompes uniques, de chirurgie tubaire, ou l'existence d'adhérences ou de l'altération de la trompe controlatérale modifient profondément le pronostic ultérieur [16].

Dans notre étude, parmi les 14 patientes désireuses de grossesse convoquées, 9 patientes ont pu avoir une grossesse intra-utérine après une durée moyenne de contraception de 10 mois, ce qui représente 47,36% des cas. Par contre, aucun cas de récurrence de GEU n'a été déploré.

Enfin, le traitement par méthotrexate est significativement moins onéreux que la coelioscopie[1]. Une étude de Yao et al [17] a comparé le traitement médical par MTX et le traitement coelioscopique. Pour 80 patientes, réparties en 2 groupes de taille égale et avec un taux de succès du traitement médical de 90 %, le coût du traitement médical est significativement inférieur au coût de la coelioscopie. Une autre étude récente de Hidlebaugh et O'Mara [17] a comparé le coût d'un traitement par laparotomie, par coelioscopie et par MTX en dose unique par voie intramusculaire. Le traitement médical s'est avéré moins coûteux que le traitement chirurgical par laparotomie ou coelioscopie.

Conclusion :

La grossesse extra-utérine, il y a un siècle, était considérée comme une fatalité. La laparotomie était la conclusion inévitable lorsque le diagnostic est établi. Actuellement le traitement médical de la GEU par méthotrexate se présente comme une véritable alternative au traitement chirurgical dans des indications bien définies en se basant sur les facteurs prédictifs de succès du traitement médical, principalement le taux préthérapeutique de B-HCG, imposant ainsi une sélection soignée des patientes avec une surveillance rigoureuse impliquant une bonne compliance des patientes afin de guetter les complications notamment la rupture tubaire. Les résultats de notre étude corroborent avec celles des différentes études évoquées dans ce travail en matière d'efficacité et de réussite

avec un taux de succès à 95% dans notre série. Le traitement médical de la GEU, en plus de son coût faible par rapport aux autres alternatives, a fait donc la preuve de son efficacité, aussi bien en terme de résolution de la GEU que de fertilité ultérieure, ce qui renforce sa place dans l'arsenal thérapeutique de la grossesse extra-utérine qui susciterait probablement à élargir ses indications.

Conflits d'intérêts ;

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Références:

- LOFFREDO.V, TESQUIER.L, PARIS F.X, DEBRUX.J La grossesse extra-utérine. *Encycl. Méd. Chir.* 1984, 700- A10, 20p.
- Decherney A; Kase N. Conservative surgical management of un ruptured ectopic pregnancy. *OBSTETRIC GYNECOL*, 1979, 54, 4, 451-455.
- Ardaens Y, Du Masgenêt B-G, Coquel P. Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique. Diagnostic précoce de la grossesse intra et extra-utérine. 5ème édition ; Masson, pages 487-500.
- Fernandez H, Lelaidier C, Thouvencz V, Frydman R. The use of a pretherapeutic score to determine inclusion criteria for the non surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6: 995-8 [11
[/Protocole%20GEU%20Prise%20en%20charge.pdf](#)
- Dupuis O., Clerc J., Madelenat P., Golfier F., Raudrant D. Grossesse extra-utérine. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique*, 5-032-A-30, 2009.
- États des lieux et expertise de l'usage hors AMM du méthotrexate en gynécologie obstétrique : travail du CNGOF
Evidencebased evaluation and expertise of methotrexate off label use in gynaecology and obstetrics: Work of the CNGOF ;H. Marret Fauconnier, G. DubernardH. Misme L. Lagarce, M. Lesavre H. Fernandez,C. Mimoun, C. Tourette S. Curinier,B. Rabishong A. Agostini; *journal de Gyne'cologie Obste'rique et Biologie de la Reproduction* (2015) 44, 230—236
- Fernandez H. Stratégie thérapeutique - Chapitre 8 : Traitement médical. In : *Grossesse extra-utérine*, Fernandez H, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1997, 54-9
- Alleyassin A,KhademiA,AghahosseiniM,Safd arianL,Badenoosh B, Hamed EA.Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006;85:1661-6
- Kirk E, Condous G, Calster BV, Haider Z, Huffel SV, Timmerman D, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single- dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy). *Hum Reprod* 2007;22:858- 63.
- Arnholdt H. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1991;60:365-72.
- Prise en charge de la grossesse extra-utérine : les autres ectopies (cervicales et abdominales), D. Riethmuller, L. Courtois,
- R. Maillet, J.-P. Schaal, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Saint-Jacques, avenue du 8-Mai-1945, 25000 Besançon.
- Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, Meyer NL, Bran DF. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:338e1—4.
- Traitement ambulatoire de la grossesse extra-utérine, A.Gervaise, *La Lettre du Gynécologue* - n° 301 - avril 2005
- Yuxin Dai, Guorui Zhang, Lan Zhu, Jinghe Lang, Zhufeng Liu, Routine B-HCG Monitoring for Single-Dose Methotrexate Treatment in Ectopic Pregnancy, *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2017),
<http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.025>