



**HAL**  
open science

# Analyse des échecs de traitement par méthotrexate dans la prise en charge des grossesses extra-utérines tubaires : étude rétrospective au CHU d'Amiens entre mars 2012 et février 2015

Jennifer Lerouge

## ► To cite this version:

Jennifer Lerouge. Analyse des échecs de traitement par méthotrexate dans la prise en charge des grossesses extra-utérines tubaires : étude rétrospective au CHU d'Amiens entre mars 2012 et février 2015. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01233673

**HAL Id: dumas-01233673**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01233673>**

Submitted on 25 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE  
DE MEDECINE D'AMIENS



Année 2015

N° 2015-126

**ANALYSE DES ECHECS DE TRAITEMENT PAR  
METHOTREXATE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
GROSSESSES EXTRA-UTERINES TUBAIRES  
ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU D'AMIENS ENTRE  
MARS 2012 ET FEVRIER 2015**

**THESE D'ETAT POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
MENTION SPECIALITE GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 25 SEPTEMBRE 2015

Par

**Jennifer LEROUGE**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Jean GONDROY

JUGES :  
Madame le Professeur Raphaëlle FAUVET  
Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK  
Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT  
Madame le Docteur Odile GAGNEUR

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Emmanuelle LOURDEL



# REMERCIEMENTS

*A mon maître et président du jury,*

**Monsieur le Professeur Jean GONDRY**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Gynécologie et Obstétrique)

Chef du Service de gynécologie-obstétrique-orthogénie

Pôle « femme-couple-enfant »

CHU d'Amiens

*Vous me faites l'honneur de présider ma soutenance de thèse.*

*Je vous remercie pour la qualité de la formation dont j'ai pu bénéficier, autant pratique que théorique. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.*



*A mes juges,*

**Madame le Professeur Raphaëlle FAUVET**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Gynécologie-Obstétrique)

CHU de Caen

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.*

*Vous me faites l'honneur d'être parmi nous en ce jour si particulier pour moi.*

*Soyez assurée de mon profond respect et de ma réelle sympathie.*



**Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pharmacologie fondamentale clinique)

Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'AMIENS

Responsable du service de pharmacologie clinique

Pôle Biologie, Pharmacie et Santé des populations

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Vous me faites l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse.  
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de tous mes remerciements.*



**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Gynécologie et Obstétrique)

CHU d'Amiens

*Notre collaboration a débuté rapidement après votre arrivée.*

*Vous me faites l'honneur une nouvelle fois de juger mon travail.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*



**Madame le Docteur Odile GAGNEUR**

Praticien Hospitalier

(Gynécologie-Obstétrique)

CHU d'Amiens

*Soyez assurée de ma gratitude pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.*

*Travailler à vos côtés a été une réelle fierté.*

*L'étendue de vos connaissances et votre rigueur m'ont permis de progresser.*



*A ma directrice,*

**Madame le Docteur Emmanuelle LOURDEL**

Praticien Hospitaliser

(Gynécologie-Obstétrique-Médecine de la Reproduction)

CHU d'Amiens

*Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en acceptant d'encadrer ce travail,  
pour tes multiples conseils et pour toutes les heures que tu m'as consacré.*

*Avant la thèse j'appréciais la justesse de tes décisions, ton calme, ton sens de l'organisation,  
toutes ces qualités qui font de toi un excellent médecin. Aujourd'hui, j'apprécie également ta  
grande disponibilité et tes qualités humaines d'écoute et de compréhension.*

*Je ne regrette en aucun cas de t'avoir fait confiance pour m'aider à réaliser ce travail.  
J'espère que je ne t'ai pas déçue.*



*A mes proches,*

*Je dédie cette thèse à mon Papa. Je sais que de là-haut tu me donnes la force et le courage nécessaire pour faire de mon mieux au quotidien. T'accompagner dans la maladie a développé mes qualités d'empathie. Pour cela, et pour tout le reste, je voulais te remercier ... la vie ne m'en a pas laissé le temps ...*

*Maman, tu m'as accompagnée à chaque étape de ma formation, les révisions de première année, les pleurs avant et après l'ECN, les déménagements au cours de l'internat ... Tu m'as toujours soutenu dans mes choix, bons ou mauvais, tu es une mère exceptionnelle. La fierté que je lis dans tes yeux me remplit de joie. Nous partageons tellement de choses, j'aimerais que cela dure éternellement. Je t'aime.*

*A ma sœur, quel soutien inconditionnel tu m'apportes ! « Deuxième maman », tu m'encourages depuis l'enfance. J'adore la relation que nous avons, j'aimerais te donner plus, autant que tu me donnes. Je te souhaite le meilleur.*

*A Julien, mon amour, tu as vécu toutes ces années aux premières loges ! Novice en médecine, te voilà t'intéresser progressivement à ce centre d'intérêt qui occupe une bonne partie de ma vie et prendre la même direction maintenant que tu es ambulancier.*

*Des hauts, des bas c'est vrai que nous en avons connu. Cependant, je te remercie de l'amour que tu me portes, pour ton soutien et ta présence. Merci d'avoir compris et accepté (pas sans harcèlement téléphonique ponctué d'une pointe de jalousie !) toutes les absences et tous les sacrifices. Je t'aime.*

*A Freedom, mon meilleur ami, mon meilleur conseiller. Peu de gens connaissent tes qualités que je ne mentionnerai pas sur le papier, tu es quelqu'un de mystérieux, je ne voudrais être celle qui lève le voile... Merci de m'avoir tiré vers le haut pendant toutes ces années d'étude. Tu es tellement doué, ça m'a donné la rage. Je n'en serai pas là aujourd'hui sans toi (bon ok, je serai peut-être en Picardie, mais pas en obstétrique !) Merci pour ta réassurance après les échecs de certaines gardes. Merci pour ton soutien sans faille dans les épreuves difficiles de la vie.*

*A Audrey & Marylise, les bancs de l'école nous ont rapproché, toutes ces études auraient pu nous éloigner ... Il n'en a pas été le cas. Merci d'être toujours là, même après des mois, après certaines absences pour des moments importants de vos vies. Amies pour la vie.*

*A Jérôme & Sandrine : merci pour votre soutien tout au long de ces années et durant toutes les épreuves. Plus que des amis vous êtes de notre famille.*

*A ma belle-famille, Alcides, Maria, Christophe, merci pour votre soutien. Laetitia, merci pour la confiance que tu m'as donné ; le 13 Janvier 2015 nous a lié à jamais. Emma, participer à ta naissance a consolidé le lien entre ta maman et moi. J'en suis extrêmement fière.*

\*\*\*\*\*

*A mes co-internes qui ont partagé ma vie pendant ces 5 années :*

- Agathe et Antonin : premiers pas à Creil, dans la même galère.*
- Hanna & Clotilde : vos premiers pas à Compiègne, et les fous rires avec M&M's.*

- Pierrick & Albine : les plus vieux, devenus chefs, qui ont rendu l'arrivée au CHU moins difficile. Un merci tout particulier à Déborah, révélation de mon 6<sup>ème</sup> semestre, j'adore le bout de femme que tu es.
- Claire : je ne compte plus les semestres que nous avons partagés, je suis ravie de pouvoir continuer à travailler avec toi. Plus qu'une co-interne, tu es désormais une amie.
- Pauline S : super 9<sup>ème</sup> semestre avec toi, j'espère pouvoir venir faire ma petite chef avec toi !
- Marion : merci pour le co-voiturage et le reste ...
- Et tous les autres : Arthur, Pauline, Anna, Laetitia L ...

*A tous mes chefs d'ici et d'ailleurs :*

- Mélyne : the BEST ! Mon soutien au CHU, mon modèle ! J'espère que l'avenir nous permettra de travailler à nouveau ensemble.
- Sophie, Charles, Elodie : mes premiers chefs de cliniques, devenus PH, ça ne nous rajeunit pas !
- Dame Lanta : pour son soutien incommensurable en général et particulièrement lors du changement de date de thèse.
- Mr Naepels : merci pour votre apprentissage, toujours dans l'humour et la bonne humeur.
- Abdou : merci pour ta confiance.
- Pr Merviel : notre dernière garde ensemble restera dans ma mémoire pendant plusieurs années !
- L'équipe compiégnaise : Déborah, Johanna, Abdel, Mme Merville – vous me suivez depuis le début, merci de m'avoir enseigné les bases et de m'avoir épaulé lors de mes premiers pas. Laurent, merci également de ta confiance le semestre dernier, et de toutes les responsabilités que tu m'as laissé prendre.
- Monsieur Andary & Elie : premier semestre en chirurgie, j'aimais pas ça ... J'ai passé un des meilleurs semestres de mon internat.
- Aux chirurgiens digestifs de Compiègne : Dr Perrier, Dr Bousfiha, Monsieur Terki, Federico ... A vos côtés j'ai commencé à aimer la chirurgie. Merci.
- A l'équipe de Saint Côme : Benoit, Béatrice, Dr Troivaux : merci de votre confiance. Grâce à vous j'ai acquis beaucoup d'autonomie.

*Aux sages-femmes :*

- L'équipe de Creil pour m'avoir appris l'eutocie.
- L'équipe de Compiègne : de belles années sont devant nous
- L'équipe du CGO, en particulier Catherine C pour sa disponibilité. Vous allez me manquer

*Aux infirmières du CGO, en particulier Céline pour son aide dans mon recueil de données.*

*A Pascal Caillet, pour son travail remarquable et sa très grande disponibilité.*

# **TABLE DES MATIERES**

<b><u>ABREVIATIONS</u></b> .....	19
<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	21
<b><u>NOTRE ETUDE</u></b> .....	27
<b><u>CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE</u></b> .....	27
1) Description de l'étude.....	27
2) Recueil de données.....	27
3) Population cible.....	28
4) Modalités du traitement par méthotrexate.....	30
5) Critères de jugement.....	32
6) Analyse statistique.....	32
<b><u>CHAPITRE II : RESULTATS</u></b> .....	33
1) Epidémiologie.....	33
2) Caractéristiques de la population.....	34
a. <i>Caractéristiques générales des patientes traitées par méthotrexate</i> .....	34
b. <i>Caractéristiques générales dans le groupe succès</i> .....	35
c. <i>Caractéristiques générales dans le groupe « échec »</i> .....	37
1. <i>Caractéristiques générales</i> .....	37
2. <i>Symptômes évocateurs de GEU</i> .....	38
3) Modalités du traitement par méthotrexate dans le groupe « échec ».....	39
4) Critère de jugement principal : critères d'éligibilité au traitement médical.....	40

a. Selon le taux de $\beta hCG$ .....	40
b. Selon le résultat échographique.....	40
c. Selon le score de Fernandez et le score de Fernandez modifié.....	41
5) Critères de jugement secondaires.....	42
a. Facteurs prédictifs d'échec du traitement médical.....	42
b. Seuil de $\beta hCG$ prédictif d'échec du traitement médical.....	46
c. Modalités du traitement chirurgical après échec de méthotrexate.....	46

## **DISCUSSION**.....49

### **CHAPITRE I : DISCUSSION METHOLOGIQUE**.....49

1) Type d'étude.....	49
2) Population.....	49
3) Critique du protocole.....	50
4) Choix des variables étudiées.....	50

### **CHAPITRE II : DISCUSSION DES RESULTATS**.....51

1) Epidémiologie.....	51
2) Caractéristiques de la population.....	53
a. Facteurs de risque de GEU.....	53
b. Symptômes évocateurs de GEU dans le groupe « échec ».....	54
3) Modalités du traitement par méthotrexate.....	54
4) Critères d'éligibilité du traitement médical.....	55
5) Critères de jugement secondaire.....	56
a. Facteurs prédictifs d'échec du traitement médical.....	56
b. Seuil de $\beta hCG$ prédictif d'échec du traitement médical.....	58
c. Modalités du traitement chirurgical après échec de méthotrexate.....	59

### **CHAPITRE III : PROPOSITIONS A USAGE PRATIQUE**.....61

1) Mise au point d'une fiche d'information éclairée concernant le traitement par méthotrexate.....	61
2) Outil mathématique prédictif du risque d'échec du traitement médical.....	61

3) Instauration d'un registre de surveillance des GEU traitées par MTX.....62

**CONCLUSION**.....63

**BIBLIOGRAPHIE**.....65

**ANNEXES**.....73

**ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES GEU PAR MTX AU CHU  
D'AMIENS JUSQU'EN JUIN 2014**.....74

**ANNEXE 2 : PROTOCOLE DU SURVEILLANCE DES GEU TRAITEES PAR MTX  
AU CHU D'AMIENS DEPUIS JUIN 2014**.....75

**ANNEXE 3 : FICHE D'INFORMATION ECLAIREE CONCERNANT LE  
TRAITEMENT PAR METHOTREXATE**.....76

*« La grossesse extra-utérine, y penser toujours, c'est  
ne pas y penser assez »*

*Henri Mondor*

## **ABREVIATIONS**

ADN :	Acide DesoxyriboNucléique
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP :	Assistance Médicale à la Procréation
ARN :	Acide RiboNucléique
AUROC :	Aire sous la courbe
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CNGOF :	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
DIU :	Dispositif Intra-Utérin
FIV :	Fécondation In-Vitro
GEU :	Grossesse Extra-Utérine
GIU :	Grossesse Intra-Utérine
GLI :	Grossesse de Localisation Indéterminée
IGH :	Infection Génitale Haute
IM :	Intramusculaire
IMC :	Index de Masse Corporelle
IST :	Infection Sexuellement Transmissible
IV :	Intra-Veineuse
MLU :	Masse Latéro-Utérine
MTX :	Méthotrexate
NFS :	Numération Formule Sanguine
OR :	Odd Ratio
PAL :	Posphatases Alcalines
PG :	Progestérone
RUM :	Résumé d'Unité Médicale
SA :	Semaines d'Aménorrhée
SGEU :	Sac Gestationnel Extra-Utérin
TCA :	Temps de Céphaline Activée
TP :	Taux de Prothrombine
$\beta$ hCG :	Fraction $\beta$ de l'Hormone Chorionique Gonadotrope humaine

# INTRODUCTION

La grossesse extra-utérine (GEU) correspond à l'implantation et au développement de l'œuf fécondé en dehors de la cavité utérine. Elle constitue l'urgence gynécologique par excellence.

L'incidence des grossesses extra-utérines a varié de façon très importante ces 40 dernières années. On a tout d'abord assisté à une hausse de l'incidence entre 1970 et 1990 liée à l'augmentation du nombre d'infections sexuellement transmissibles (IST) et de la consommation de tabac associée [1]. Puis, la fréquence a globalement diminué pendant une dizaine d'années [2]. Les données du registre d'Auvergne mis en place depuis 1992 (registre français qui recense toutes les données concernant les grossesses extra-utérines de cette région et seul registre de GEU au monde) indiquent que depuis les années 2000, l'incidence augmente chez les femmes sans contraception alors qu'elle décroît chez les patientes bénéficiant d'une contraception [1]. L'incidence de la grossesse extra-utérine dans les pays industrialisés est de l'ordre de 100 à 175 GEU par an pour 100 000 femmes en âge de procréer, soit environ 2 GEU pour 100 naissances [3].

La mortalité par grossesse extra-utérine est actuellement faible en France. On dénombre environ 1 cas déclaré par an [4]. L'enquête nationale sur la mortalité maternelle réalisée entre 1996 et 2006 a montré que celle-ci est imputable à une GEU dans 2,4% à 3,3% des cas, toutes causes confondues [5], ce qui en fait la première cause de mortalité maternelle au premier trimestre de la grossesse dans les pays industrialisés [6]. La morbidité immédiate est représentée par les conséquences d'une rupture tubaire qui peut être à l'origine d'hémorragies graves nécessitant une transfusion ou un transfert en réanimation.

En ce sens, et en raison de ses conséquences sur la fertilité puisqu'elle est responsable de stérilité définitive dans 20 à 30% des cas et de récurrence dans 10 à 20% des cas [7], la GEU constitue un véritable enjeu de santé publique.

On distingue différentes localisations possibles des grossesses extra-utérines. Dans 95,5% des cas le développement se fait dans la trompe et 70% des grossesses tubaires sont de localisation ampullaire [8].

Plusieurs facteurs de risque de grossesse extra-utérine ont été mis en évidence, notamment en raison de leur impact sur la perméabilité et la mobilité tubaires [9]. Les principaux sont d'une part les antécédents de GEU, d'infection génitale haute ou de chirurgie tubaire et d'autre part le tabagisme (niveau de preuve 3) [4].

\*\*\*\*\*

Le diagnostic de GEU, dont l'enjeu principal est sa précocité, repose sur un trépied clinique, biologique et échographique.

L'interrogatoire précédent l'examen clinique est un élément important à l'aboutissement du diagnostic puisqu'il s'attache à rechercher les facteurs de risque de GEU. La grossesse extra-utérine est classiquement évoquée chez toute femme en âge de procréer devant l'existence de métrorragies et/ou de douleurs pelviennes associées à une aménorrhée [10] ou à des dernières règles inhabituelles dans leur abondance ou leur durée. L'examen clinique s'attachera à caractériser ces différents signes cliniques et recherchera par ailleurs des signes d'hémorragie tels que la pâleur, l'hypotension et la tachycardie qui définiront alors l'urgence thérapeutique.

Le diagnostic de GEU est devenu plus précoce grâce au dosage de la fraction  $\beta$  de l'Hormone Chorionique Gonadotrope humaine ( $\beta$ hCG) et à l'échographie endo-vaginale. Autour d'un taux situé entre 1000 et 2000 mUI/mL, l'échographie abdominale couplée à l'échographie endo-vaginale permet une sensibilité diagnostique comprise entre 90 et 100% [11]. De façon générale, au-delà d'un dosage de 1500 mUI/mL de  $\beta$ hCG, le sac ovulaire doit être visible en intra-utérin [12]. Le diagnostic de GEU sera évoqué à l'échographie devant l'association de plusieurs signes :

- La non visualisation d'un sac gestationnel intra-utérin ou vacuité utérine.
- La présence d'un endomètre décidualisé et l'image d'un corps jaune confirment l'existence d'un processus gravidique.
- La présence d'une masse annexielle anormale habituellement voisine de l'ovaire. Elle peut correspondre soit à une masse hétérogène échogène constituant l'hématosalpinx ; soit à un sac gestationnel typique constitué par une couronne échogène et pouvant contenir une vésicule vitelline voire un embryon.

- L'évaluation d'un éventuel épanchement situé dans le cul-de-sac de Douglas ou dans l'espace de Morrison faisant suspecter un hémopéritoine.

Le dosage de la progestérone plasmatique peut être une aide au diagnostic puisqu'elle constitue un bon marqueur de la vitalité ovulaire. Une progestéronémie inférieure à 5 ng/mL permettrait d'exclure le diagnostic de grossesse intra-utérine évolutive [13]; un résultat supérieur à 25 ng/mL exclurait la GEU avec une sensibilité de 97,5%. En pratique, l'intérêt de la progestéronémie n'est pas retrouvé par tous les auteurs, dans la mesure où elle reflète seulement la vitalité de l'œuf mais n'a aucune valeur localisatrice. Ce n'est que lorsque le diagnostic de GEU est posé que ce dosage va trouver son utilité afin d'évaluer l'évolutivité de la grossesse et d'orienter le choix thérapeutique.

\*\*\*\*\*

Parallèlement aux variations épidémiologiques et à l'amélioration du diagnostic qui est devenu de plus en plus précoce, la prise en charge de la GEU s'est modifiée en un peu moins d'un demi-siècle [14]. Initialement, celle-ci était exclusivement chirurgicale, par laparotomie jusque dans les années 1980 où la voie d'abord coelioscopique devient le traitement de référence. Dans le même temps, en 1982, l'équipe japonaise de Tanaka décrit le premier cas d'un traitement médical de la GEU comme alternative au traitement coelioscopique [15]. Cette même année, Mashiach [16], s'inspirant des travaux de Lund [17], évoque la possibilité d'une involution spontanée de certaines GEU.

Il existe actuellement trois options thérapeutiques une fois le diagnostic de GEU posé :

- L'option chirurgicale
- L'option médicamenteuse utilisant le méthotrexate (MTX)
- L'expectative

Le traitement chirurgical reste, malgré le développement des alternatives thérapeutiques, le traitement de référence de la GEU. La cœlioscopie est aujourd'hui la technique de première intention en raison des avantages qu'elle présente par rapport à la laparotomie en termes de réduction des pertes sanguines, de consommation d'analgésiques post-opératoires et de durée d'hospitalisation [18].

Deux gestes opératoires sont réalisables :

- Un traitement radical ou salpingectomie qui implique la suppression de la trompe contenant la grossesse soit de manière antérograde (du pavillon vers la corne utérine), soit de manière rétrograde (de la corne vers le pavillon).
- Un traitement conservateur ou salpingotomie qui laisse la trompe en place après réalisation d'une incision tubaire puis une extraction de la grossesse grâce à un système d'aspiration.

Le traitement médical est envisageable en cas de diagnostic précoce. Il est moins invasif que le traitement chirurgical et repose sur l'utilisation du MTX. Il s'agit d'un agent de la classe des anti-métabolites. Son principal mode d'action est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate réductase, une enzyme capitale dans le métabolisme de l'acide folique. Cette inhibition perturbe la synthèse de l'adénine, de la guanine et de la thymidine qui sont des constituants de l'ADN et de l'ARN cellulaire. Ainsi, le MTX inhibe la synthèse de l'ADN en stoppant la prolifération cellulaire [19]. Ce médicament cytotoxique bénéficie en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cancérologie, en dermatologie et en rhumatologie. En gynécologie, le MTX trouve son intérêt pour le traitement des maladies molaires et tumeurs trophoblastiques, en particulier les choriocarcinomes. Il est également utilisé, hors AMM, dans le traitement de certaines grossesses ectopiques. Une information éclairée de la patiente sur les modalités d'administration du MTX, ses effets secondaires et la surveillance clinico-biologique associée est indispensable, au mieux soutenue par un document écrit [20]. Les modalités de surveillance après traitement médical consistent en un suivi ambulatoire de la décroissance des taux de  $\beta$ hCG. Celle-ci est généralement obtenue en 1 mois [21]. Pour cette raison, une mauvaise compliance ou un suivi difficile en ambulatoire contre-indiquent le traitement par MTX. Une décroissance anormalement lente ou une réascension des  $\beta$ hCG imposent un traitement additionnel qui peut être soit la réalisation d'une 2<sup>ème</sup> injection de MTX soit le recours à un traitement chirurgical. Il est recommandé de ne pas réaliser plus de 3 injections de MTX [22]. Le traitement médical par MTX présente plusieurs intérêts :

- Dans certaines indications, il présente une efficacité comparable au traitement chirurgical [23] avec l'avantage d'être moins invasif.
- Les chiffres concernant la fertilité ultérieure sont comparables à ceux obtenus après traitement chirurgical [24]; le traitement médical n'est donc pas délétère sur la fertilité.

- Tout ceci associé à une diminution du coût moyen de la prise en charge puisqu'en cas d'injection unique il permettrait une réduction des coûts de 37% [25].

L'abstention thérapeutique est basée sur le principe de l'involution spontanée de certaines GEU. Cette prise en charge consiste, pour certaines patientes sélectionnées, en une attitude attentiste avec une simple surveillance de la décroissance des  $\beta$ hCG, initialement intensive puis hebdomadaire jusqu'à négativation [26]. A tout moment, une réévaluation peut conduire à la décision d'une prise en charge active.

\*\*\*\*\*

En raison des avantages que semble présenter le traitement médical par méthotrexate et afin d'évaluer nos pratiques professionnelles, il nous a paru intéressant de recenser sur une période de 3 ans, entre le 1<sup>er</sup> Mars 2012 et le 28 Février 2015, les grossesses extra-utérines tubaires prises en charge médicalement au sein du centre de gynécologie-obstétrique du CHU d'Amiens. Parmi celles-ci les cas d'échec de méthotrexate ont retenu plus particulièrement notre attention.

L'objectif principal de cette étude rétrospective a donc été de déterminer si les critères d'éligibilité à une prise en charge médicale en cas de GEU tubaire ont été respectés chez les patientes pour qui le traitement médical s'est révélé être un échec.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- ✓ Déterminer des facteurs prédictifs d'échec du traitement par méthotrexate en comparant la population « échec » à la population « succès ».
- ✓ Etablir un seuil de taux de  $\beta$ hCG prédictif d'échec du traitement médicamenteux.
- ✓ Evaluer les modalités du traitement chirurgical en cas d'échec du traitement médical et le taux de conservation tubaire au terme de la séquence thérapeutique.



# NOTRE ETUDE

## CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODE

### **1) Description de l'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive et comparative, monocentrique au CHU d'Amiens pendant 3 ans, du 1<sup>er</sup> Mars 2012 au 28 Février 2015 concernant les patientes traitées par méthotrexate pour une grossesse extra-utérine tubaire. Parmi cette population, nous avons relevé plus particulièrement les cas d'échec de prise en charge médicale. L'échec était défini par la nécessité de recours à une intervention chirurgicale après réalisation première d'un traitement médicamenteux.

### **2) Recueil de données**

Après accord du chef de service et du médecin responsable des urgences gynécologiques du CHU d'Amiens, le recueil des données a pu débuter.

Dans un premier temps, nous avons listé l'ensemble des grossesses extra-utérines traitées dans le service durant la période choisie :

- ✓ Le recueil des grossesses extra-utérines traitées médicalement a été effectué à l'aide des livrets de passage aux urgences gynécologiques. En effet, au CHU d'Amiens il n'existe pas de registre des grossesses extra-utérines, qu'elle soit traitée chirurgicalement ou médicalement, ni de traçabilité de l'utilisation du Méthotrexate dans cette indication. Le diagnostic et le suivi des grossesses extra-utérines se fait aux urgences gynécologiques grâce au dosage des  $\beta$ hCG. Ainsi, les dossiers des patientes ayant bénéficié d'un dosage des  $\beta$ hCG durant cette période de trois ans ont été analysés un à un afin d'extraire celles ayant reçu une injection de méthotrexate pour une grossesse extra-utérine tubaire.

- ✓ Les grossesses extra-utérines traitées chirurgicalement ont pu être retrouvées à l'aide du logiciel DxCare v7.02 (Medasys®) et des cotations effectuées lors des hospitalisations appelées résumé d'unité médicale (RUM).

Dans un second temps, tous les dossiers des patientes ayant été traitées par Méthotrexate pour une grossesse extra-utérine tubaire ont été étudiés. L'analyse portait essentiellement sur le recueil médical effectué aux urgences, les différents bilans sanguins, les comptes rendus d'échographie, les comptes rendus d'hospitalisations et comptes rendus opératoires, les courriers de sortie ainsi que les résultats des examens anatomopathologiques. Cette seconde étape a permis de mettre en évidence les patientes pour lesquels le traitement médicamenteux s'est révélé être un échec.

### **3) Population cible**

La population étudiée concerne les patientes ayant bénéficié d'un traitement médical pour une grossesse extra-utérine tubaire. Le diagnostic de GEU, évoqué sur signes d'appels cliniques et/ou biologiques, reposait sur l'échographie couplée à la cinétique du taux de  $\beta$ hCG, associé, en cas de doute, à une recherche de villosités choriales par biopsie.

Ont été exclues de cette étude :

- Les grossesses extra-utérines faisant l'objet d'une prise en charge chirurgicale première.
- Les grossesses extra-utérines de localisation autres que tubaires.
- Les grossesses de localisation indéterminées (GLI).
- Les patientes suivies pour grossesse extra-utérine traitée médicalement dont l'indication chirurgicale n'était pas une complication en elle-même de la pathologie initiale ou de son traitement (exemple : rupture de kyste de l'ovaire).

Pour chaque patiente, les données suivantes ont été recueillies et étudiées:

- Les caractéristiques générales : l'âge, le poids, la taille et l'IMC.
- Les antécédents : la gestité, la parité et les facteurs de risque de GEU (antécédent de GEU, antécédent d'IGH, antécédent de chirurgie tubaire, contexte d'AMP, endométriose, tabagisme).

- Les modalités contraceptives en cas de grossesse survenue sous contraception.
- Les caractéristiques cliniques lors du diagnostic : aménorrhée en jours, l'existence de métrorragies et de douleurs pelviennes.
- Les caractéristiques biologiques le jour du traitement par MTX : le taux de  $\beta$ hCG, la progestéronémie, l'existence et le résultat du bilan pré-thérapeutique.
- Les caractéristiques échographiques lors du diagnostic : vacuité utérine, l'existence d'une masse latéro-utérine, l'existence d'une vésicule vitelline, l'existence d'un embryon avec activité cardiaque, l'existence et l'abondance de l'hémopéritoine.
- Le score de Fernandez calculé ou non ainsi que le score de Fernandez modifié (défini comme le score de Fernandez sans tenir compte de la progestéronémie).
- Le nombre d'hospitalisation avant la mise en place du traitement médicamenteux.
- L'existence ou non de l'avis d'un senior pour la mise en place du traitement médicamenteux.
- Le traitement médical : la dose de MTX reçue, le nombre de jour entre la première consultation et le traitement par MTX, le nombre total d'injection de MTX, l'observance de la surveillance après l'injection et la tolérance du traitement médicamenteux.
- Le traitement chirurgical : le nombre de jour entre la première injection de MTX et la chirurgie, l'argument principal ayant motivé la réalisation de la chirurgie, le taux de  $\beta$ hCG le jour de la chirurgie, la voie d'abord, le geste chirurgical réalisé (salpingotomie/salpingectomie), la quantification de l'hémopéritoine et l'existence ou non de complications du traitement chirurgical.

#### **4) Modalités du traitement par méthotrexate**

Le traitement par méthotrexate était administré en ambulatoire selon le protocole du service (annexes 1 et 2). Celui-ci a été modifié au cours de notre étude en Juin 2014 en ce qui concerne les modalités de surveillance.

Conformément à notre protocole, les critères d'éligibilité à un traitement médical étaient les suivants :

- Certitude diagnostique
- GEU non rompue (épanchement péritonéal < 100 mL)

- $\beta$ hCG < 5000
- Masse latéro-utérine < 3cm
- Absence d'activité cardiaque
- Score de Fernandez < 13
- Absence de contre-indications au MTX
- Consentement éclairé de la patiente
- Possibilité de suivi ambulatoire

Le protocole en place au début de notre étude consistait en une injection de 1 mg/kg ou dose unique de 50 mg de MTX par voie intramusculaire. Le jour de cette injection était appelé par définition J0. Les modalités de surveillance reposaient sur le dosage plasmatique des  $\beta$ hCG à J4 – J6 – J9 de l'injection puis une fois par semaine jusqu'à négativation du taux. Une deuxième injection de MTX était réalisée à J6 en cas d'augmentation de plus de 25% du taux initial des  $\beta$ hCG ou à J9 si le taux de  $\beta$ hCG était identique au taux initial. Une coelioscopie était indiquée en cas d'apparition de signes évocateurs de fissuration ou de doublement des  $\beta$ hCG à J4 (annexe 1).

Les modalités d'administration du protocole actuellement en vigueur étaient identiques mais la surveillance consistait en un dosage des  $\beta$ hCG à J4 – J7 – J14 puis une fois par semaine jusqu'à négativation du taux. Une nouvelle injection de MTX était décidée selon le calcul d'un index : R (annexe 2).

Quel que soit le protocole utilisé, un bilan pré-thérapeutique était réalisé comprenant :

- Bilan hématologique : numération formule sanguine (NFS), plaquettes
- Bilan rénal : créatinine (clairance selon la formule de Cockcroft)
- Bilan hépatique : transaminases, phosphatases alcalines (PAL), bilirubine
- Bilan de coagulation : taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA)

Par ailleurs, les modalités de délivrance du MTX ont également été modifiées au cours de cette étude. Initialement, le service des urgences bénéficiait d'une dotation et aucune traçabilité de la délivrance du médicament n'était réalisée. Actuellement, le MTX est délivré par la pharmacie après envoi d'une ordonnance nominative permettant ainsi sa traçabilité.

## **5) Critères de jugement**

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer nos pratiques professionnelles en termes de traitement des GEU tubaires par méthotrexate. En particulier, il s'agissait de déterminer si les critères d'éligibilité à une prise en charge médicale étaient respectés chez les patientes pour qui le traitement médical a été un échec. L'échec du traitement médicamenteux était défini par la nécessité de recourir à une intervention chirurgicale après réalisation première d'un traitement par méthotrexate.

Les objectifs secondaires étaient de :

- ✓ Déterminer des facteurs prédictifs d'échec du traitement par méthotrexate en comparant la population « échec » à la population « succès ».
- ✓ Etablir un seuil de taux de  $\beta$ hCG prédictif d'échec du traitement médicamenteux.
- ✓ Evaluer les modalités du traitement chirurgical en cas d'échec du traitement médical et le taux de conservation tubaire au terme de la séquence thérapeutique.

## **6) Analyse statistique**

Concernant le critère de jugement principal et l'évaluation des modalités du traitement chirurgical après échec de traitement médical, les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du logiciel Excel (Microsoft®). Les variables qualitatives sont exprimées avec des effectifs et des pourcentages. Les variables quantitatives sont quant à elles décrites avec la moyenne, la médiane et l'écart type.

Concernant la mise en évidence de facteurs prédictifs d'échec du traitement par méthotrexate et la détermination d'un seuil de taux de  $\beta$ hCG prédictif d'échec du traitement médicamenteux nous avons réalisé un nettoyage des données et tri à plat. Six variables ont été choisies préalablement à l'analyse statistique comme étant possiblement prédictives d'échec. Il s'agit de l'âge, de la durée de l'aménorrhée, de l'existence ou non de douleurs pelviennes, du taux initial de  $\beta$ hCG, de la taille de la masse latéro-utérine et de l'existence ou non d'un épanchement dans le cul de sac de Douglas. Les caractéristiques de la population ont été décrites : les variables quantitatives seront décrites à l'aide de la moyenne  $\pm$  écart type et de la médiane (minimum - maximum). Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquence avec un intervalle de confiance de niveau 95 %.

Les facteurs de risque d'échec du MTX ont été recherchés à l'aide de modèles de régression logistique multivariés. Le modèle multivarié de régression logistique a été construit avec l'ensemble des variables significatives à 20% en analyse univariée. Les odds ratio (OR) ont été calculés avec leur intervalle de confiance de niveau 95%.

La régression logistique a été menée avec le logiciel R v 3.2.1 [27] sur le jeu de données nettoyé suite au tri à plat. Les données continues ont été transformées pour avoir une distribution normale si nécessaire. Si la transformation empêchait l'interprétation des coefficients, les variables ont été discrétisées et la perte d'information quantifiée. Si celle-ci était suffisamment faible (variation AIC  $\geq 5\%$ ), seule la variable discrétisée a été gardée. Dans le cas contraire, il était prévu de construire deux modèles: un modèle prédictif (variable transformée) et un modèle explicatif (variable discrétisée).

La variable à prédire était l'échec au traitement par MTX. Les variables explicatives ont été sélectionnées à partir de la pertinence clinique afin de limiter à priori le nombre de variables prédictives compte tenu de l'effectif limité, puis une première analyse univariée a été menée. Les variables associées aux récurrences avec une p-value  $< 0.2$  et ont été incluses dans la deuxième partie de la modélisation. Les variables avec une p-value  $< 0.05$  ont été gardées dans le modèle final. Les hypothèses de linéarité dans le logit ont été vérifiées. Le modèle a été validé par le test de Hosmer et Lemeshow. Les valeurs « outliers » ont été recherchées via l'étude des distances de Cook (une seule itération de la recherche par modèle construit) et une analyse de sensibilité a été menée pour étudier leur impact sur la modélisation. Si cet impact s'avérait trop important (changement des coefficients  $> 10\%$ ), les observations étaient exclues de l'analyse et un autre modèle construit sur le jeu de données sans outliers.

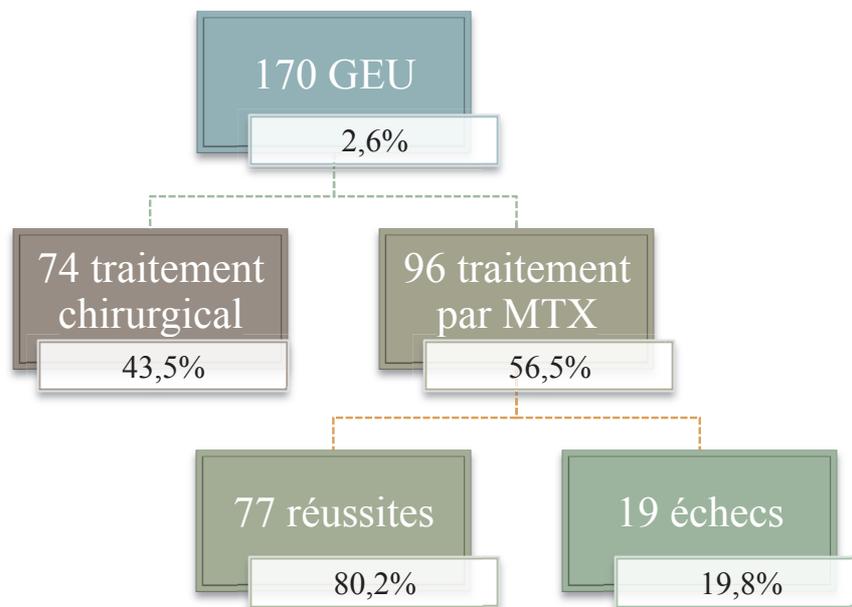
Les performances du modèle en termes de prédiction ont été évaluées via la construction d'une courbe ROC et de son aire sous la courbe (AUROC), accompagné d'un calcul de son intervalle de confiance à 95%. Plus l'AUROC est proche de 1, plus le modèle est capable de prédire efficacement l'échec du traitement (une valeur de 0,5 étant un tirage au hasard). Ont été également calculés les  $R^2$  de Nagelkerke pour chaque modèle retenu. Cet indicateur reflète la part de variabilité observée dans l'échantillon qui est expliquée par le modèle.

## CHAPITRE II : RESULTATS

### 1) Epidémiologie

Durant notre étude entre le 1<sup>er</sup> Mars 2012 et le 28 Février 2015, 170 GEU tubaires ont été diagnostiquées au CHU d'Amiens. Durant cette même période nous avons recensé 6617 accouchements au sein de notre maternité. L'incidence de la GEU au CHU d'Amiens est par conséquent de 2,6%.

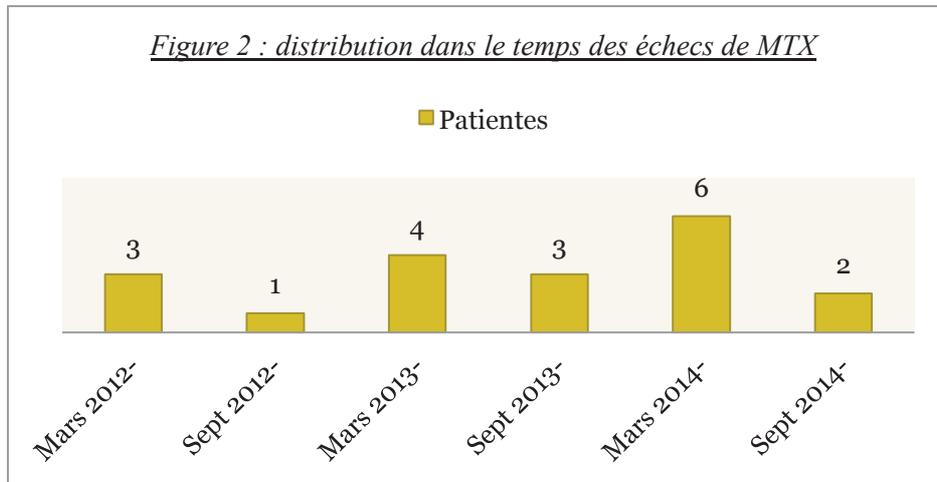
La prise en charge thérapeutique et le devenir de ces patientes sont détaillés dans la figure 1. Parmi ces 170 patientes, 96 ont été traitées médicalement par méthotrexate soit 56,5% et 74 ont bénéficié d'un traitement chirurgical d'emblée soit 43,5%.



*Figure 1 : diagramme en flux – prise en charge et devenir des patientes traitées pour une GEU tubaire au CHU d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> Mars 2012 et le 28 Février 2015*

Parmi les 96 patientes ayant bénéficié d'une prise en charge médicale, le traitement a été efficace pour 77 d'entre-elles (80,2%). Pour 19 patientes, le traitement par MTX a été un échec et le recours à un traitement chirurgical de deuxième intention a été nécessaire. Le taux d'échec du traitement médicamenteux dans notre population est ainsi de 19,8%. Ces 19 patientes constituent un sous-groupe dans la population principale et feront l'objet du critère de jugement principal de cette étude.

La figure 2 représente la distribution dans le temps des échecs de traitement par MTX.



## 2) Caractéristiques de la population

### a. Caractéristiques générales des patientes traitées par méthotrexate

- Les caractéristiques générales des patientes traitées par MTX sont résumées dans le tableau 1.

L'âge moyen des patientes était de 30,4 ans avec des extrêmes allant de 15 à 46 ans. L'écart type était de 6,4.

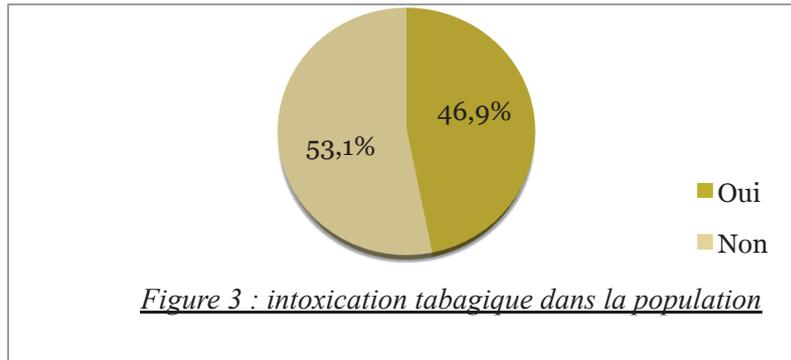
La gestité moyenne était de 2,9 et la parité de 1,2.

L'IMC n'était pas disponible pour la plupart des patientes.

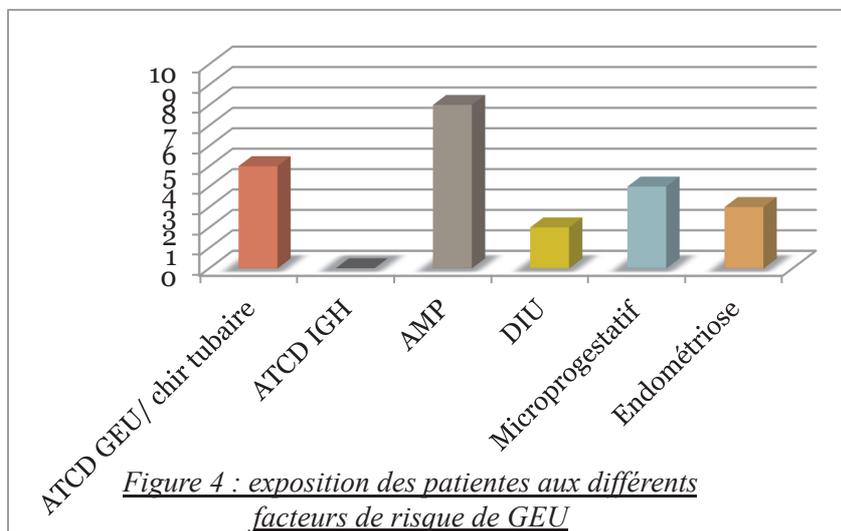
AGE (années)	30,4 [15-46]
GESTITE	2,9 [1-9]
PARITE	1,2 [0-8]

Tableau 1 : caractéristiques des patientes traitées par MTX

- Parmi les 96 patientes, 45 présentaient une intoxication tabagique chronique soit 46,9% (figure 3).



- Les autres facteurs de risque auxquels les patientes étaient exposées sont représentés dans la figure 4.



*b. Caractéristiques générales dans le groupe succès*

- Les caractéristiques générales des patientes pour lesquelles le traitement par MTX a été un succès sont résumées dans le tableau 2.

L'âge moyen des patientes était de 31,2 ans avec des extrêmes allant de 15 à 46 ans. L'écart type était de 6,3.

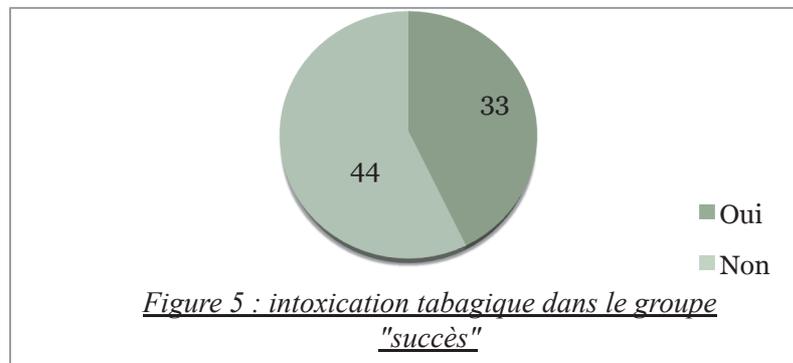
La gestité moyenne était de 2,9 et la parité de 1,3.

L'IMC n'était pas disponible pour la plupart des patientes.

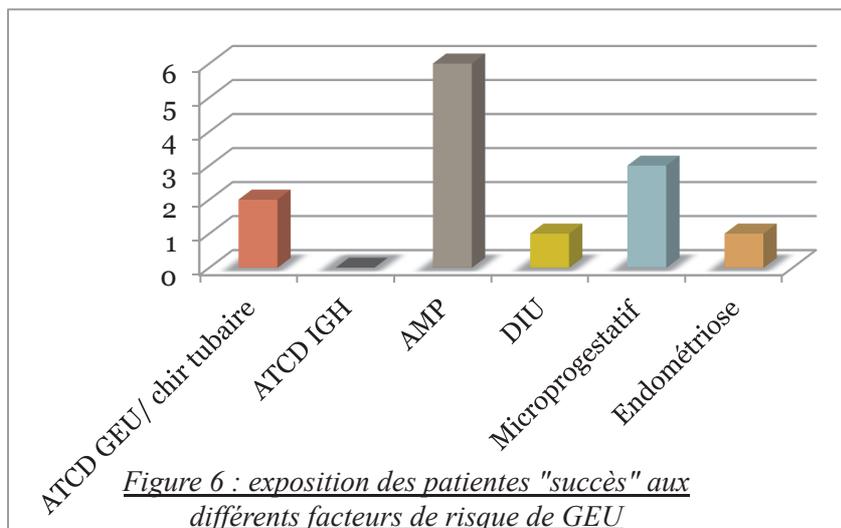
AGE (années)	31,2 [15-46]
GESTITE	2,9 [1-9]
PARITE	1,3 [0-8]

*Tableau 2 : caractéristiques des patientes dans le « groupe succès »*

- Parmi les 77 patientes, 33 présentaient une intoxication tabagique chronique soit 42,9% (figure 5).



- Les autres facteurs de risque auxquels les patientes étaient exposées sont représentés dans la figure 6.



c. Caractéristiques générales dans le groupe « échec »

1. Caractéristiques générales

- Les caractéristiques générales des patientes pour lesquelles le traitement par MTX a été un échec sont résumées dans le tableau 3.

L'âge moyen des patientes était de 27,3 ans avec des extrêmes allant de 18 à 40 ans. L'écart type était de 6,2.

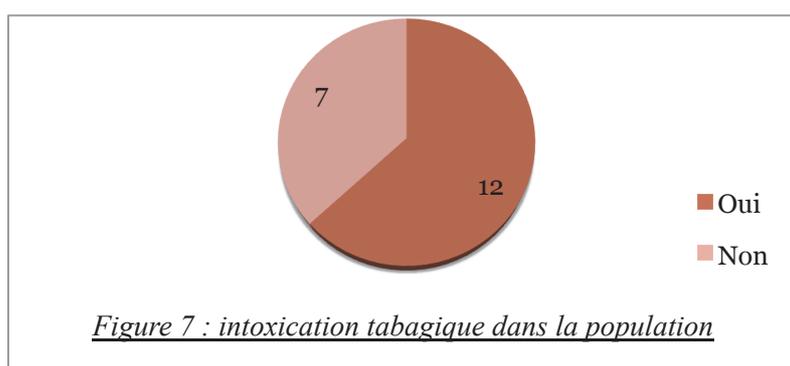
La gestité moyenne était de 2,7 et la parité de 0,9.

L'IMC moyen était de 22 kg/m<sup>2</sup>.

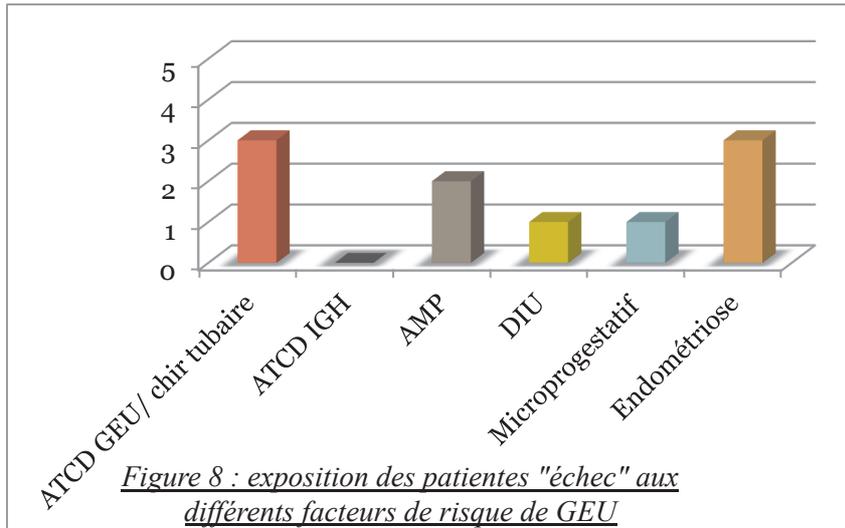
AGE (années)	27,3 [18-40]
GESTITE	2,7 [1-7]
PARITE	0,9 [0-4]
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22 [17,3-30,85]

Tableau 3 : caractéristiques des patientes dans le groupe « échec »

- Parmi les 19 patientes, 12 présentaient une intoxication tabagique chronique (figure 7).

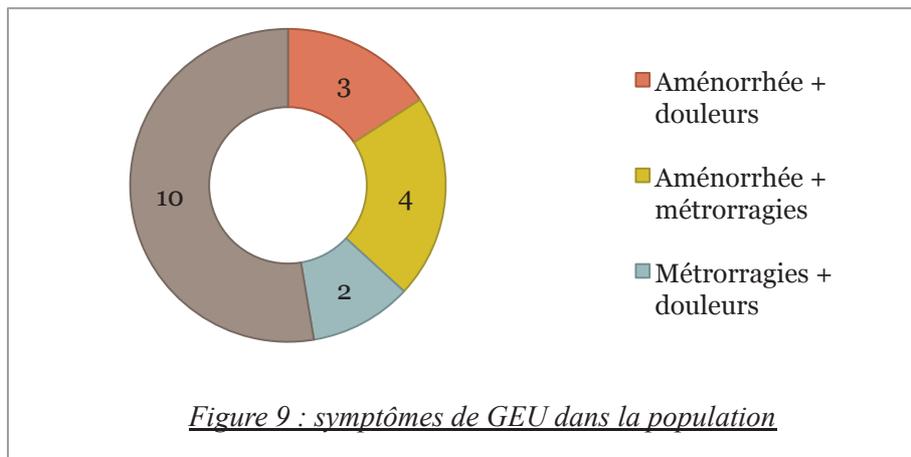


- Les autres facteurs de risque auxquels les patientes étaient exposées sont représentés dans la figure 8.



## 2. Symptômes évocateurs de GEU

L'ensemble des symptômes évocateurs de GEU présentés par les patientes du groupe « échec » sont représentés dans la figure 9.



Parmi les 19 patientes, 17 déclaraient un retard de règles et l'aménorrhée médiane était de 47 jours soit 6 SA+5 jours.

Seize patientes présentaient des métrorragies et 15 patientes souffraient de douleurs pelviennes spontanées.

### 3) Modalités du traitement par méthotrexate dans le groupe « échec »

Parmi les 19 patientes, 7 ont bénéficié d'une hospitalisation avant ou pour l'instauration du traitement médical par MTX.

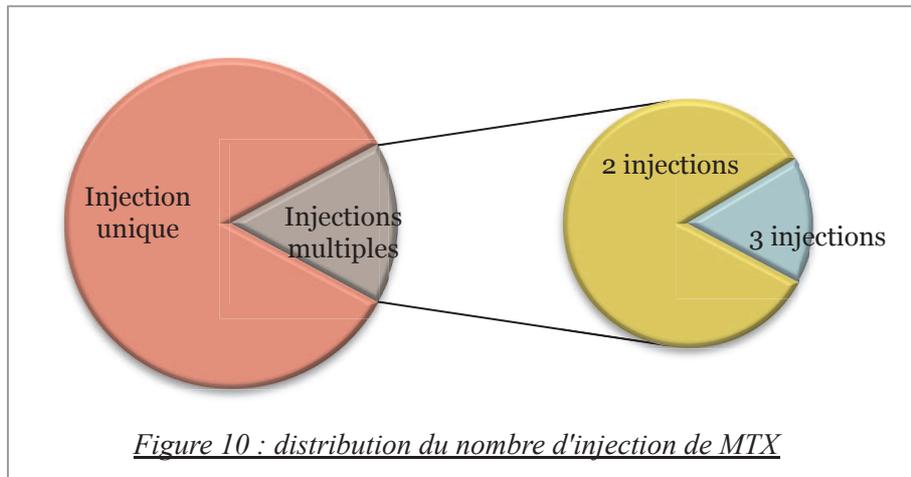
La première injection de MTX a eu lieu en moyenne au 4<sup>ème</sup> jour après la première consultation avec des extrêmes allant du 1<sup>er</sup> au 19<sup>ème</sup> jour.

La dose médiane de MTX reçu lors de la première injection était de 55 mg.

Le bilan pré-thérapeutique recommandé avant la réalisation du traitement par MTX a été réalisé dans tous les cas et était sans anomalies pour l'ensemble des 19 patientes.

L'avis et l'accord du médecin senior pour l'instauration de ce traitement étaient précisés dans le dossier médical de la patiente pour 13 d'entre-elles.

Le nombre moyen d'injection de MTX était de 1,4 avec un écart type à 0,6. La répartition du nombre d'injection par patientes est représentée dans la figure 10.



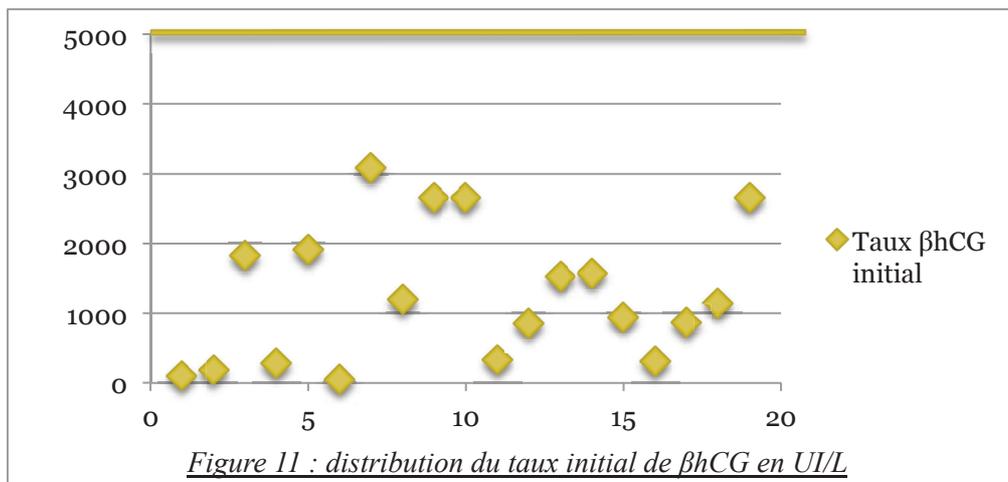
L'observance de la surveillance post-thérapeutique était excellente pour l'ensemble des patientes avec aucun rendez-vous de surveillance manqué et aucune patiente perdue de vue.

#### 4) Critère de jugement principal : critères d'éligibilité au traitement médical

##### a. Selon le taux de $\beta hCG$

Pour les 19 patientes, le taux de  $\beta hCG$  initial moyen était de 1271 UI/L avec des extrêmes allant de 50 à 3086. Le taux de  $\beta hCG$  initial médian était de 1145 UI/L.

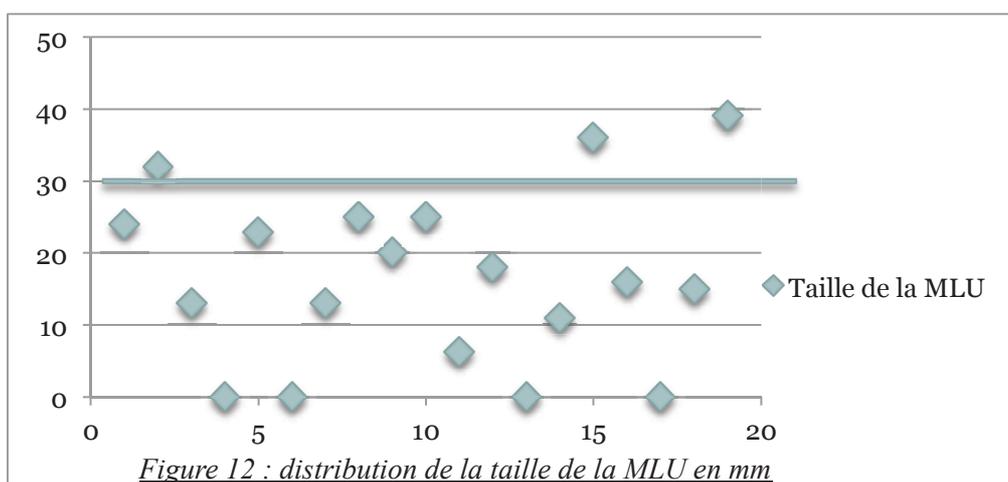
La distribution du taux initial de  $\beta hCG$  selon la patiente est représentée par la figure 11.



##### b. Selon le résultat échographique

L'échographie retrouvait une vacuité utérine pour les 19 patientes.

Une masse latéro-utérine était visualisée chez 15 patientes. La taille moyenne de cette MLU était de 21 mm. La répartition de la taille de la MLU selon la patiente est représentée par la figure 12.

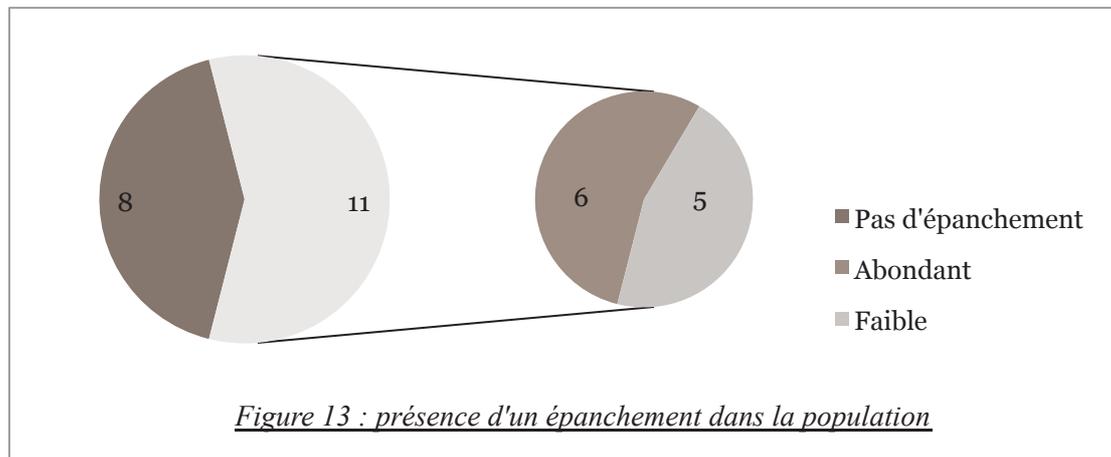


Parmi les 15 patientes présentant une masse latéro-utérine, celle-ci correspondait à un véritable sac gestationnel extra-utérin avec une vésicule vitelline visible pour 3 d'entre-elles et à un hématosalpinx pour 12 d'entre-elles. Trois patientes présentaient une masse latéro-utérine dont la taille était supérieure à 30 mm.

Aucun embryon n'était visible chez les 19 patientes et par conséquent aucune activité cardiaque n'était enregistrée.

Pour 11 patientes l'échographie visualisait un épanchement liquidien pouvant être en rapport avec un hémopéritoine (figure 13).

Celui-ci était décrit comme abondant pour 6 patientes tandis que pour les autres la mesure de l'épanchement était inférieure à 20 mm de grand axe.

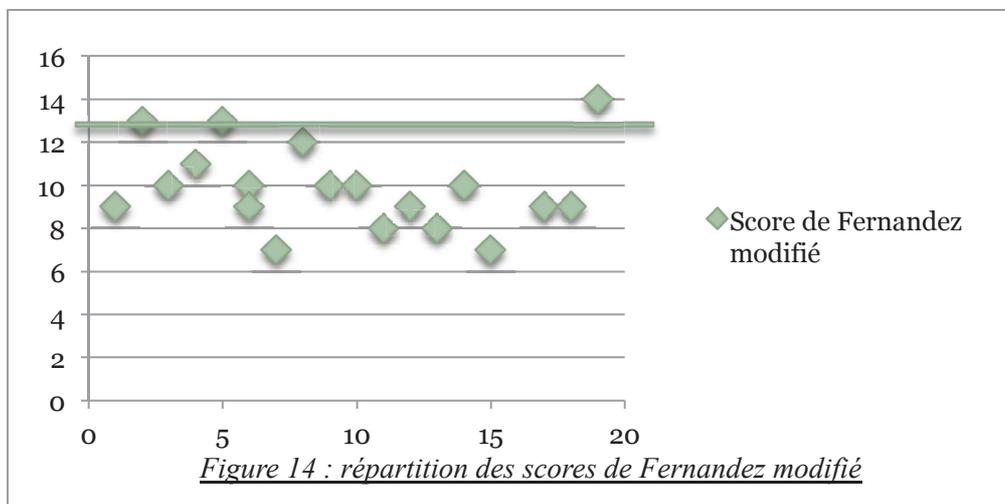


*c. Selon le score de Fernandez et le score de Fernandez modifié*

Le dosage de la progestérone dans le sang a été réalisé pour 5 patientes parmi les 19 constituant notre population. Chez ces 5 patientes, la progestéronémie moyenne était de 10,1 avec des extrêmes allant de 2,1 à 15,8 ng/mL.

Par conséquent, le score de Fernandez n'était calculable que pour ces 5 patientes. En revanche, chez les patientes pour lesquelles toutes les données étaient disponibles pour ce calcul, le score de Fernandez n'était mentionné dans le dossier médical pour aucune d'entre-elles.

Le score de Fernandez modifié a été calculé pour les 19 patientes en excluant la valeur de la progestéronémie. La figure 14 représente la répartition des scores de Fernandez modifié par patiente.



Le score de Fernandez modifié médian était de 10 avec des extrêmes allant de 7 à 14. Parmi les 19 patientes, 3 d'entre-elles avaient un score de Fernandez modifié supérieur ou égal à 13.

Le tableau 4 rapporte les critères principaux pour chaque patiente. Les valeurs excluant avec certitude un traitement médical selon notre protocole ont été encadrées.

PATIENTE	$\beta$ HCG en UI/L	TAILLE MLU en mm	ACTIVITE CARDIAQUE	ABONDANCE DE L'EPANCHEMENT  Abondant si > 100 mL	SCORE DE FERNANDEZ MODIFIE
1	105	24	NON	FAIBLE	9
2	182	32	NON	ABONDANT	13
3	1828	13	NON	FAIBLE	10
4	283	0	NON	ABONDANT	11
5	1912	22,9	NON	ABONDANT	13
6	50	0	NON	FAIBLE	10
7	3086	13	NON	ABSENT	7
8	1192	25	NON	ABONDANT	12
9	2659	20	NON	FAIBLE	10
10	2657	25	NON	ABSENT	10
11	336	6,3	NON	FAIBLE	8
12	857	18	NON	ABSENT	9
13	1523	0	NON	ABSENT	8
14	1567	11	NON	ABSENT	10
15	942	36	NON	ABSENT	7
16	307	16	NON	ABSENT	9
17	862	0	NON	ABONDANT	9
18	1145	15	NON	ABSENT	9
19	2657	39	NON	ABONDANT	14

*Tableau 4 : critères d'éligibilité au traitement médical pour chaque patiente*

## 5) Critères de jugement secondaires

### a. *Facteurs prédictifs d'échec du traitement médical*

Le tableau 5 représente les résultats de la comparaison des variables choisies au préalable entre les groupes « succès » et « échec » en analyse univariée, à savoir l'âge, l'aménorrhée en jours, l'existence ou non de douleurs pelviennes, le taux de  $\beta$ hCG, la taille de la MLU et l'existence ou non d'un épanchement.

VARIABLES	POPULATION TOTALE (n=96)	GROUPE « REUSSITE » (n = 77)	GROUPE « ECHEC » (n = 19)	p-VALUE *
<b>AGE</b>	$\bar{x}$ = 30,4 S = 6,45	$\bar{x}$ = 31,2 S = 6,30	$\bar{x}$ = 27,3 S = 6,23	<b>p = 0,017</b>
<b>AMENORRHEE</b> (en jours)	$\bar{x}$ = 46 S = 13,8	$\bar{x}$ = 46,5 S = 14,4	$\bar{x}$ = 47 S = 8,8	p = 0,54
<b>DOULEURS PELVIENNES</b>	Nulle : 39,6% Provoquée : 4,2% Spontanée : 56,2%	Nulle : 44,2% Provoquée : 5,2% Spontanée : 50,6%	Nulle : 21,1% Provoquée : 0% Spontanée : 78,9%	p = 0,089
<b>TAUX DE <math>\beta</math>HCG</b>	$\bar{x}$ = 1252 S = 1622	$\bar{x}$ = 1247 S = 1749	$\bar{x}$ = 1271 S = 978	p = 0,321
<b>MLU</b> (en mm)	$\bar{x}$ = 10,1 S = 11,1	$\bar{x}$ = 8,3 S = 10,2	$\bar{x}$ = 21,1 S = 9,4	<b>p = 0,025</b>
<b>EXISTENCE D'UN EPANCHEMENT</b>	Oui : 28,1% Non : 71,9%	Oui : 20,8% Non : 79,2%	Oui : 52% Non : 48%	<b>p = 0,0013</b>

\* valeur p concernant la comparaison entre les groupes « réussite » et « échec » en analyse univariée.

$\bar{x}$  = moyenne

S = écart-type

*Tableau 5 : données des variables étudiées dans la population*

En analyse univariée, les variables âge, MLU et existence d'un épanchement étaient statistiquement significatives. L'analyse univariée n'évaluant qu'un seul critère sans tenir compte de l'influence des autres, ces 3 variables significatives ainsi que le taux initial de  $\beta$ hCG ont été utilisés pour effectuer une analyse multivariée qui est, par définition, plus juste puisqu'elle tient compte de l'interaction des variables les unes sur les autres.

Les résultats statistiques de l'analyse multivariée pour les 4 variables étudiées sont représentés dans le tableau 6.

VARIABLE	ODD RATIO [IC 95%]	p-VALUE
<b>AGE</b> (OR pour chaque augmentation d'un an)	<u>0,87 [0,75-0,97]</u>	<u>0,0227</u>
<b>MASSE LATERO-UTERINE</b>		
<i>ABSENCE</i>	Ref	Ref
<b>&lt; 30 MM</b>	3,19 [0,82-14,70]	0,1067
<b>≥ 30 MM</b>	<u>18,87 [1,87-250,02]</u>	<u>0,0154</u>
<b>EPANCHEMENT</b>		
<i>NON</i>	Ref	Ref
<i>OUI</i>	<u>4,64 [1,33-17,76]</u>	<u>0,0185</u>
<b>βHCG</b> (OR pour chaque augmentation d'un log10)	2,23 [0,73-7,89]	0,1785

Ref = catégorie de référence

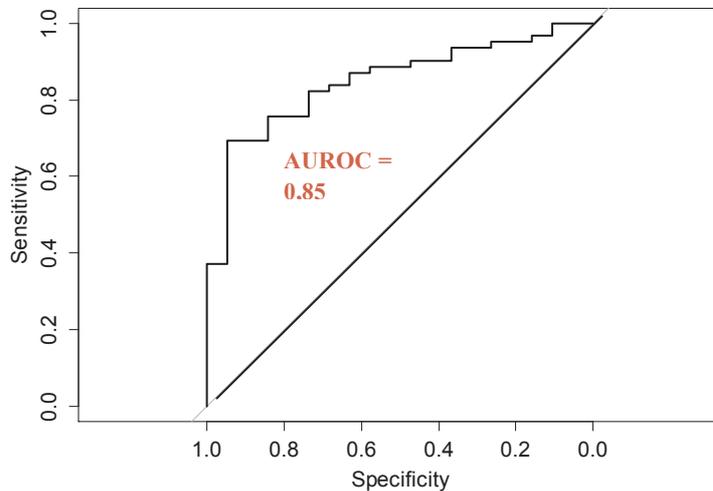
*Tableau 6 : résultats des variables étudiés en terme de prédiction d'échec de MTX*

L'âge apparaît comme étant un facteur prédictif d'échec du traitement par MTX statistiquement significatif avec un OR à 0,87 [0,75-0,97] et un p à 0,0227. Pour chaque augmentation d'un an d'âge, il existe une diminution du risque d'échec du traitement médicamenteux de 13%.

De même, l'existence d'une masse latéro-utérine de plus de 30 mm est statistiquement prédictif d'échec du traitement par MTX avec un OR à 18,87 [1,87-250,02] et un p à 0,0154 ainsi que l'existence d'un épanchement dans le cul de sac de Douglas avec un OR à 4,64 [1,33-17,76] et un p à 0,0185.

Les autres variables étudiées telles que le taux de βhCG et une masse latéro-utérine inférieure à 30 mm ne sont pas dans notre population des facteurs prédictifs d'échec du traitement médicamenteux.

Bien que quelques variables soient non significatives, le modèle utilisé présente une capacité prédictive d'échec ou de réussite au traitement par MTX excellente puisque l'aire sous la courbe (AUC) est de 0,85 (figure 15).



$R^2$  de Nagelkerke = 0,407

*Figure 15 : courbe ROC évaluant les performances du modèle à 4 variables en terme de prédiction d'échec de MTX*

Le modèle permet ainsi d'envisager une formule mathématique permettant de prédire pour chaque patiente se présentant avec une GEU la probabilité P d'échec du traitement médicamenteux en fonction de ces 4 variables.

Valeur de P :

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-Y)}$$

avec  $Y = X1 + (X2 \times \hat{\text{âge}}) + (X3 \times y) + (X4 \times z) + (X5 \times \log_{10} \beta\text{hCG})$

$X1$  = risque de base = - 0,7695

$X2$  = coefficient âge = - 0,14392

$X3$  = coefficient MLU = 1,16055 si MLU < 30 mm ou  $X3 = 2,93747$  si MLU  $\geq$  30 mm

$y = 1$  si présence d'une MLU ou  $y = 0$  en l'absence de MLU

$X4 = \text{coefficient épanchement} = 1,53422$

$z = 1$  si présence d'un épanchement ou  $z = 0$  en l'absence d'épanchement

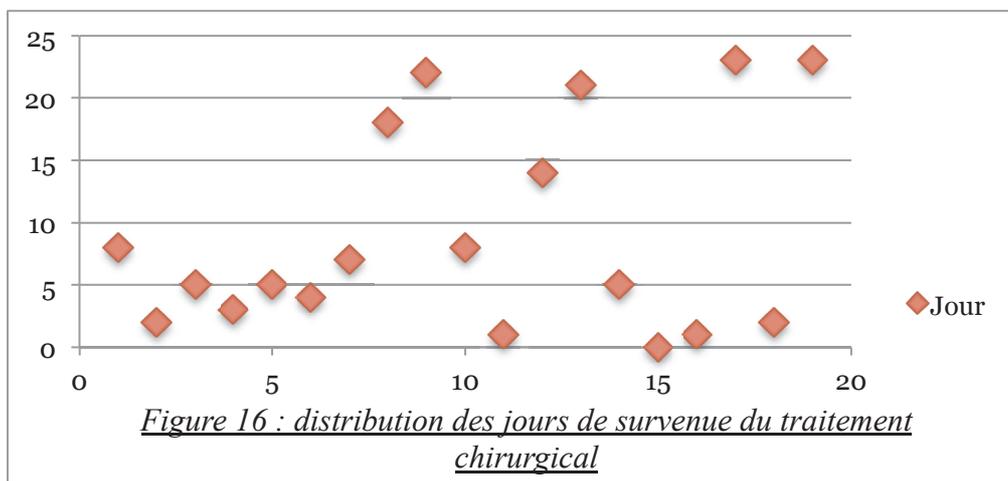
$X5 = \text{coefficient } \beta\text{hCG} = 0,80083$

*b. Seuil de  $\beta\text{hCG}$  prédictif d'échec du traitement médical*

Le taux initial de  $\beta\text{hCG}$  n'étant pas dans notre étude un facteur prédictif d'échec du traitement médicamenteux statistiquement significatif, la mise en évidence d'un seuil de  $\beta\text{hCG}$  permettant une discrimination pré-thérapeutique entre échec et succès du méthotrexate est devenue caduque et n'a donc pas été réalisée.

*c. Modalités du traitement chirurgical après échec de méthotrexate*

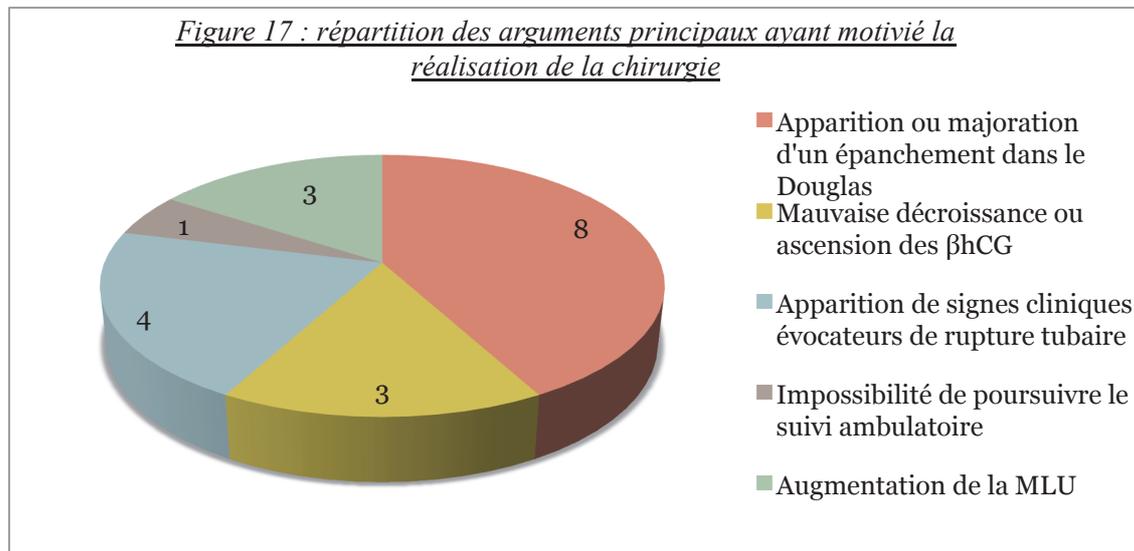
Le jour de survenue moyen du traitement chirurgical après échec de MTX était de 8 jours avec des extrêmes allant de 0 à 23 jours. Le jour de survenue médian était de 5 jours. 68% des échecs sont survenus avant ou au 8<sup>ème</sup> jour après la première injection de MTX. La figure 16 représente la distribution des jours de survenue des échecs pour chaque patiente.



Les principaux arguments ayant motivé le recours à un traitement chirurgical étaient les suivants (figure 17) :

- Apparition de signes cliniques évocateurs de rupture tubaire : douleur pelvienne intense et/ou malaise

- Mauvaise décroissance ou ascension des  $\beta$ hCG
- Majoration de la taille de la MLU
- Apparition ou majoration d'un épanchement dans le cul de sac de Douglas évoquant un hémopéritoine.
- Impossibilité de poursuivre le suivi ambulatoire



Les modalités du traitement chirurgical en cas d'échec de traitement médical sont décrites dans le tableau 7.

	<b>MODALITES DU TRAITEMENT CHIRURGICAL</b>	
<b>VOIE D'ABORD</b>	Coelioscopie : 100%	
<b>GESTE CHIRURGICAL</b>	Salpingotomie : 52,6%	Salpingectomie : 47,4%
<b>VOLUME MOYEN DES PERTES SANGUINES en mL</b>	230 mL [0-500]	
<b>COMPLICATIONS</b>	Per-opératoires : 0	Post-opératoires à court terme : 0

*Tableau 7 : modalités du traitement chirurgical en cas d'échec de MTX*

Parmi les 19 patientes dont la prise en charge a nécessité un traitement chirurgical de deuxième intention, celui-ci a eu lieu par voie d'abord coelioscopique dans 100% des cas.

Dix patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur et 9 patientes ont bénéficié d'une salpingectomie. Le taux de conservation tubaire au terme de la séquence thérapeutique était donc de 52,6%.

Le volume moyen de pertes sanguines était de 230mL avec des extrêmes allant de 0 à 500mL.

Aucune patiente n'a présenté de complications per- ou post-opératoire à court terme.

# DISCUSSION

## CHAPITRE I : DISCUSSION METHOLOGIQUE

### **1) Type d'étude**

Ce travail repose sur une étude rétrospective et monocentrique réalisée au CHU d'Amiens. Son niveau de preuve scientifique est par définition faible (niveau de preuve 4 – grade C). Néanmoins, l'objectif principal de ce travail étant l'évaluation des pratiques professionnelles au sein du service, ce type d'étude apparaît adapté pour répondre à l'objectif fixé.

L'étude est à la fois descriptive et comparative. En effet, la réponse à l'objectif principal correspond à la description des critères d'éligibilité au traitement médicamenteux et à leur respect ou non. De même, un des objectifs secondaires était de décrire les modalités thérapeutiques de la chirurgie après échec de traitement médical. En parallèle, la mise en évidence de facteurs prédictifs d'échec du traitement par méthotrexate nécessitait la comparaison entre deux populations : le groupe « réussite » et le groupe « échec ». La méthodologie peut être critiquable puisqu'il s'agit en quelque sorte d'une étude dans l'étude mais comment décrire les échecs de traitement médical sans comparer la population concernée à la population pour laquelle le traitement a été un succès ?

### **2) Population**

Ont été incluses dans cette étude les grossesses extra-utérines tubaires dont le diagnostic était certain, ce qui constitue un des premiers critères d'éligibilité au traitement médicamenteux recommandé dans notre protocole. Les grossesses de localisation indéterminée ont par conséquent été exclues.

De même, les GEU de localisations autres que tubaire n'ont pas été incluses dans l'étude puisque les modalités du traitement par méthotrexate dans ces indications peuvent différer par rapport à celles du traitement des GEU tubaires avec notamment la réalisation d'une injection de MTX in situ en ce qui concerne les GEU cervicales [28] ou les GEU sur cicatrice de césarienne [29].

La réalisation du recueil de données afin de retrouver les GEU traitées médicalement a été complexe et fastidieuse en raison de l'absence de registre recensant l'utilisation du méthotrexate dans cette indication. Compte tenu de cela, on ne peut exclure la possibilité d'un biais de recrutement dans le cas où certaines patientes traitées par méthotrexate n'auraient pas été incluses dans l'étude car non retrouvées avec la méthodologie suivie. En ce qui concerne les patientes du groupe « échec » ce biais ne semble pas exister puisque les GEU traitées chirurgicalement ont été retrouvées à l'aide des RUM enregistrées dans le logiciel DxCare après la réalisation de la chirurgie.

Par ailleurs, il est important de signaler que lors de cette enquête le nombre de sujets nécessaires pour valider la significativité statistique en fonction de la fréquence de l'événement n'a pas pu être calculé de façon précise. Néanmoins, malgré notre faible effectif, nous avons dans le groupe « succès » qui est notre groupe contrôle 4 patientes pour 1 échec de MTX.

### **3) Critique du protocole**

Dans notre étude, le protocole utilisé pour le traitement des GEU par méthotrexate respecte en tous points les recommandations :

- Notre protocole prévoit la réalisation du bilan pré-thérapeutique requis avant utilisation du MTX [4].
- La voie d'administration intramusculaire et la posologie utilisée, à savoir 1 mg/kg ou 50 mg/m<sup>2</sup> en dose unique, correspondent au schéma classiquement utilisé.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion du traitement médical coïncident parfaitement avec la dernière expertise du CNGOF sur l'utilisation du MTX [30].
- La surveillance post-thérapeutique est préconisée jusqu'à négativation des βhCG [23].

#### **4) Choix des variables étudiées**

Dans le cadre de notre analyse secondaire et afin de définir des facteurs prédictifs d'échec de traitement par méthotrexate, nous avons sélectionné de façon arbitraire les variables à comparer. En effet, compte-tenu de la taille limitée de l'échantillon, nous ne pouvions analyser qu'un nombre limité de variable. Ainsi, en plus de la variable âge (la différence d'âge entre le groupe « succès » et le groupe « échec » nous ayant interpellé lors du recueil de données), nous avons choisi de travailler sur les éléments qui constituent le score de Fernandez à savoir :

- L'aménorrhée en jours
- L'existence ou non de douleurs pelviennes
- Le taux de  $\beta$ hCG à l'instauration du traitement par MTX
- La taille de la masse latéro-utérine
- L'existence ou non d'un épanchement

L'aménorrhée et l'existence de douleurs pelviennes n'étant pas significative en analyse univariée, ces variables n'ont pas été incluses dans l'analyse multivariée.

## **CHAPITRE II : DISCUSSION DES RESULTATS**

### **1) Epidémiologie**

L'incidence de la GEU au CHU d'Amiens durant la période étudiée était de 2,6% ce qui est concordant avec les données de la littérature. En effet, depuis les années 1990, l'incidence des grossesses ectopiques dans la population générale est évaluée aux alentours de 2%. Ces données sont obtenues grâce à des cohortes américaines [31] dont les résultats sont en parfaite corrélation avec les chiffres français rapportés par le registre d'Auvergne [3] qui rappelons-le est le seul registre de GEU au monde.

Dans notre établissement, 56,5% des patientes ont bénéficié d'une prise en charge médicale en première intention pour le traitement de leur grossesse extra-utérine. Dans la littérature, le traitement médical est dispensé dans 15 à 57% des GEU [25,32,33], ce qui est en faveur d'un taux d'utilisation en rapport avec celui des autres équipes.

Par ailleurs, si nous comparons ce taux de traitement à celui rapporté dans une étude de 2003 effectué dans notre service, il apparaît que le nombre de GEU traitées médicalement est supérieur à celui d'il y a 10 ans puisqu'à l'époque le taux de traitement médical était de 38% [34].

Le taux d'efficacité du traitement par méthotrexate dans notre population était de 80,2%. Ce résultat est tout à fait acceptable puisque comparé aux données de la littérature, il se situe dans la moyenne en termes de succès. En effet, les taux de réussite du MTX rapportés dans les différentes études (toutes voies d'administration confondues) varient de 65% [35] à 95% [36] avec une moyenne de 82% (niveau de preuve 1) [30]. La dernière méta-analyse de la Cochrane Database est celle d'Hajenius et al. en 2007 [23] et confirme ce taux de succès moyen. Le tableau 6 résume les taux de réussite du MTX retrouvés dans les différentes études publiées dans la littérature.

AUTEUR	ANNEE	TAUX DE REUSSITE
STOVALL et al. [37]	1993	94,2%
CORSAN et al. [38]	1995	75%
STIKA et al. [39]	1996	78%
THOEN & CREININ [40]	1997	91%
SOWTER et al. [35]	2001	85%
OLOFSSON et al. [41]	2001	77%
LEWIS-BLIEHALL et al. [42]	2001	79%
EL-LAMIE et al. [43]	2002	94%
GAMZU et al. [44]	2002	88%
NAZAC et al. [45]	2003	67,1%
POTTER et al. [46]	2003	85%
RABISCHONG et al. [47]	2010	75,4%
SAGIV et al. [48]	2011	71%
BOTTIN et al. [49]	2013	89%
GNISCI et al. [50]	2013	74%
COHEN et al. [51]	2014	87%

*Tableau 6 : taux de succès du MTX selon les différentes études publiées dans la littérature*

Ces résultats sont très hétérogènes et traduisent les différences méthodologiques de ces études notamment en ce qui concerne les critères d'inclusion et la définition de l'échec du méthotrexate. En effet, certaines études considèrent l'échec du traitement médical lorsque la patiente requière une prise en charge chirurgicale, c'est d'ailleurs le critère d'échec que nous avons choisi dans ce travail ; d'autres définissent l'échec comme la nécessité d'une injection supplémentaire de MTX. Si nous prenons en compte comme critère d'échec la nécessité de recours à un traitement chirurgical, les taux de succès retrouvés sont comparables au nôtre. Dans une étude menée par l'équipe de Strasbourg, Garbin évalue le protocole de traitement par MTX recommandé par le CNGOF et rapporte un taux de succès de 83% [7]. Dans l'essai DEMETER, le taux de succès rapporté pour les 110 patientes traitées par MTX était de 75%. Dans une étude effectuée au CHU d'Amiens en 2003, le taux de réussite du traitement par MTX était de 75,3 [34]. Le taux de succès dans notre étude est donc supérieur à celui de notre service un peu plus d'une dizaine d'année auparavant, ce qui traduit une amélioration des pratiques professionnelles.

## **2) Caractéristiques de la population**

### *a. Facteurs de risque de GEU*

Durant ce travail, nous n'avons pas pu réaliser de calculs statistiques en ce qui concerne les facteurs de risque de GEU puisque lors de l'étude des dossiers médicaux ces données étaient très peu disponibles. Il ne s'agissait par ailleurs pas de notre objectif principal et compte tenu de ces constatations les analyses sur les facteurs de risque sont donc purement observationnelles. Néanmoins, les facteurs de risque de grossesses extra-utérines habituellement décrits dans la littérature ont pour la plupart été retrouvés dans les 2 groupes. En ce qui concerne le groupe « échec », auquel nous nous sommes particulièrement intéressés, un facteur de risque a été mis en évidence pour un peu plus de la moitié des patientes. Un des principaux facteurs de risque de GEU est l'antécédent de pathologie tubaire qu'il s'agisse d'une infection génitale haute, d'une GEU ou d'une chirurgie tubaire. Dans notre population, 3 patientes présentaient un antécédent de GEU dont 2 avaient bénéficié d'une chirurgie tubaire. Par contre, aucune patiente ne présentait d'antécédent d'infection génitale haute. En ce qui concerne le tabagisme, second grand facteur de risque de GEU, celui-ci est fortement représenté puisque près de 2/3 des patientes déclaraient une intoxication tabagique chronique.

Rappelons que l'association entre GEU et tabac est très forte, avec une relation causale et de type dose-effet [52] et que le mécanisme d'action est en partie lié à une toxicité directe de la nicotine sur la fonctionnalité des cils tubaires [53]. Les autres facteurs de risque et notamment la prise en charge d'une infertilité par assistance médicale à la procréation sont également retrouvés dans notre série.

*b. Symptômes évocateurs de GEU dans le groupe « échec »*

Classiquement, 3 signes cliniques majeurs participent à la présentation clinique de la grossesse extra-utérine. Il s'agit de l'aménorrhée, des métrorragies et des douleurs pelviennes [10]. D'après Goffinet, l'information sur l'existence d'un retard de règles manque dans 20 à 50% des GEU [4]. Dans les années 1980, Esposito rapporte l'existence d'une aménorrhée dans 46% des GEU, la présence de métrorragies dans 63% des cas et des douleurs pelviennes dans 83% des cas [54]. Dans notre étude les résultats différaient légèrement puisque l'aménorrhée était absente dans un petit peu plus de 10% des cas, des métrorragies étaient retrouvées chez 84,2% des patientes et un peu moins de 80% des patientes souffraient de douleurs pelviennes.

### **3) Modalités du traitement par méthotrexate**

Bien que le protocole de traitement par méthotrexate consiste en une prise en charge ambulatoire, nous avons mis en évidence que pour 7 patientes parmi les 19 constituant le groupe « échec » la décision de traitement médicamenteux avait été prise après ou au cours d'une hospitalisation. Ceci nous pousse à réfléchir sur les raisons ayant motivé ces hospitalisations et par conséquent à nous interroger sur la légitimité du traitement médical.

Le traitement était réalisé en moyenne au 4<sup>ème</sup> jour après la première consultation, ce qui nous semble tout à fait acceptable en termes de prise en charge et élimine l'éventualité d'un retard de prise en charge pouvant expliquer l'échec du traitement médical.

Le protocole du service était particulièrement bien respecté en ce qui concerne la dose de méthotrexate injectée puisque la dose médiane reçue était de 55 mg. Ceci est également le cas en ce qui concerne la réalisation du bilan pré-thérapeutique qui a été réalisé pour l'ensemble des patientes.

A l'inverse, l'accord du senior pour l'instauration du traitement n'était précisé que dans 68,4% des cas. Il semble plus probable qu'il s'agisse d'un oubli de retranscription dans le dossier médical de la patiente mais nous ne pouvons éliminer avec certitude la possibilité d'une décision thérapeutique prise intégralement par l'interne en charge de la patiente.

Le nombre de doses maximales de MTX autorisé n'est pas précisé dans notre protocole et en effet, la littérature est peu abondante sur le sujet. Dans les études publiées, les protocoles sont variables avec l'utilisation du MTX en schéma monodose ou multidose. Le schéma monodose est le plus utilisé en France et le schéma multidose est actuellement la référence aux Etats-Unis. Dans la méta-analyse de Barnhart [55] comparant les deux protocoles, le schéma à dose unique a été associé à moins d'effets indésirables. Quoiqu'il en soit il n'existe pas à l'heure actuelle d'éléments pharmacologiques validés permettant de conclure sur le protocole ainsi que sur le nombre d'injection à utiliser (niveau de preuve 1) [30]. Cependant, certains auteurs tendent à recommander de ne pas réaliser plus de 3 injections de MTX [22], à la suite de quoi un traitement chirurgical semble être une option raisonnable. Dans notre étude, 2/3 des patientes n'ont reçu qu'1 seule injection ; une seule patiente (5,2%) a reçu 3 injections et celle-ci aurait dû être exclue de la prise en charge médicale puisqu'elle avait un score de Fernandez modifié à 14. Aucune patiente n'a reçu plus de 3 injections. Ces données sont comparables à celles retrouvées dans l'étude de Sagiv [48] où 77% des patientes constituant le groupe échec avaient reçu 1 seule injection et 3% en avaient reçu 3.

#### **4) Critères d'éligibilité au traitement médical**

Les critères permettant la réalisation d'un traitement par méthotrexate sont clairement définis dans notre protocole et sont les suivants :

- Certitude diagnostique
- GEU non rompue (épanchement péritonéal < 100 mL)
- $\beta$ hCG < 5000
- Masse latéro-utérine < 3cm
- Absence d'activité cardiaque
- Score de Fernandez < 13
- Absence de contre-indications au MTX
- Consentement éclairé de la patiente
- Possibilité de suivi ambulatoire

Cinq de ces critères sur 9 ont été respectés pour toutes les patientes. C'est le cas en ce qui concerne la certitude diagnostique puisque d'après notre méthodologie les grossesses de localisation indéterminées ont été exclues de l'étude. L'absence de contre-indication au MTX était vérifiée par la réalisation du bilan thérapeutique qui, rappelons-le, a été effectué chez l'ensemble de nos patientes. La possibilité de suivi ambulatoire a également été respectée puisque l'observance après l'injection de MTX a été excellente pour toutes les patientes jusqu'à la prise en charge chirurgicale. Aucune patiente n'avait un taux de  $\beta$ hCG au-delà de la limite fixée à 5000 UI/L et aucune activité cardiaque embryonnaire n'était enregistrée à l'échographie.

Certains critères ont été respectés pour certaines patientes mais pas pour la totalité d'entre-elles. En effet, pour 3 patientes parmi les 19 la taille de la masse latéro-utérine visualisée en échographie était supérieure à 3 cm. De même, un épanchement liquidien dans le cul de sac de Douglas était décrit comme abondant pour 6 patientes. Enfin, le score de Fernandez modifié (donc sous-estimé puisque ne comprenant pas la valeur de la progestérone) était supérieur ou égale à 13 pour 3 patientes.

Le critère du consentement éclairé de la patiente n'a pas pu être vérifié au cours de notre étude puisque que nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'une fiche d'information éclairée à remettre aux patientes concernant la prise en charge médicale de la GEU. Pour cette raison, nous proposerons à la fin de ce travail la mise en place d'une telle fiche au sein de notre service.

Au vu des résultats rapportés dans le tableau 3, il semble légitime de penser que certaines patientes, 7 sur 19 pour être exact soit 36,8%, n'étaient pas éligibles à un traitement médical par méthotrexate pour des raisons diverses et variées. En tenant compte de ces données, le nombre d'échec du méthotrexate ne serait alors plus que de 12 soit un taux de succès du traitement médical de 87,5%.

## **5) Critères de jugement secondaires**

### *a. Facteurs prédictifs d'échec du traitement médical*

L'impact de la sélection de patientes en accord avec les critères permettant la réalisation d'un traitement médical dans le cadre des GEU tubaires est aujourd'hui clairement établi [33,56].

Plusieurs enquêtes réalisées ces dernières années visaient à identifier des facteurs pronostiques de réussite ou d'échec du traitement par méthotrexate afin d'améliorer la sélection de ces patientes [57–62]. Ainsi, plusieurs marqueurs ont été évalués quant à leur intérêt pour prédire précocement le succès du traitement médical et en particulier le taux de  $\beta$ hCG, la cinétique précoce des  $\beta$ hCG, le taux de progestérone, la taille de la MLU, la présence d'une activité cardiaque ou d'un épanchement intra-abdominal. Dans la littérature, plusieurs variables sont décrites comme étant corrélées au risque d'échec et notamment le taux de  $\beta$ hCG, la présence d'un sac vitellin à l'échographie [63], la taille de la MLU et la présence d'un épanchement péritonéal [50].

Dans notre étude, et après l'analyse multivariée, 3 variables apparaissent comme étant de façon significative des facteurs prédictifs d'échec. Il s'agit de l'âge ( $p = 0,0227$ ), de la présence d'une MLU supérieure à 30 mm ( $p = 0,0154$ ) et de l'existence d'un épanchement péritonéal ( $p = 0,0185$ ).

L'âge apparaît comme un facteur prédictif d'échec à mesure que celui-ci diminue. En effet, nos résultats attestent que pour chaque augmentation d'un an d'âge, il existe une diminution du risque d'échec du traitement médicamenteux de 13%. Ces résultats sont surprenants puisque instinctivement il est licite de penser que les patientes plus jeunes répondent mieux au traitement médical et que les patientes plus âgées ont plus de risque de se compliquer. Ce résultat pourrait s'expliquer par la présence, chez les femmes plus âgées, d'un tissu trophoblastique moins invasif [64] et rendant les GEU moins « agressives » avec une meilleure réponse au traitement par MTX.

La présence d'une MLU supérieure à 30 mm est également prédictive d'échec du méthotrexate. Dans la littérature, aucune étude n'a mis en évidence de résultat identique. En 2012, l'étude de Sagiv retrouve une différence significative de la taille de la masse annexielle entre le groupe « réussite » et le groupe « échec » du traitement par MTX en analyse univariée [48] mais cette tendance ne persiste pas en analyse multivariée.

Le dernier facteur prédictif d'échec du traitement médical mis en évidence dans notre étude est la présence d'un épanchement dans le cul de sac de Douglas. Ces résultats vont dans le même sens que l'étude prospective et observationnelle réalisée par l'équipe de Marseille en 2013 qui retrouve la présence d'un hémopéritoine comme significativement associé à l'échec du méthotrexate [50]. Ce facteur serait plus discriminant que la taille de la MLU ou que le taux de  $\beta$ hCG pour prédire la probabilité d'échec du traitement médical.

Avant cette étude, deux enquêtes avaient évalué la valeur de l'hémopéritoine pour prédire le succès du MTX [57,65]. Celles-ci avaient constaté que sa valeur prédictive est pauvre et avaient conclu qu'il ne devait pas être utilisé pour prédire la probabilité d'échec du traitement médical. Malgré nos résultats, il est important que garder à l'esprit qu'un épanchement péritonéal est fréquemment présent lors du diagnostic de GEU sans pour autant être systématiquement associé à une rupture tubaire puisque sa présence peut être physiologique [66–68]. Parmi les patientes présentant un hémopéritoine dans ce contexte, seules 50 à 62% ont une rupture tubaire [69–71]. Ainsi, aussi bien pour les sociétés savantes françaises qu'américaines, la présence d'un hémopéritoine n'est pas une contre-indication au MTX [4,72,73].

Le taux initial de  $\beta$ hCG n'apparaît pas dans notre série comme un facteur prédictif d'échec du MTX. Ces résultats vont dans le même sens que ceux retrouvés par Natale et al. [74] et par Dudley et al. [62] Cependant, ce critère est classiquement décrit comme étant le facteur le plus discriminant pour évaluer la probabilité d'échec du traitement par MTX [59]. C'est le cas par exemple des études de Lipscomb et al. [57], Kirk et al.[11], Cho et al. [75], Corsan et al. [38] et Moon et al. [76].

#### *b. Seuil de $\beta$ hCG prédictif d'échec du traitement médical*

Le taux exact de  $\beta$ hCG à partir duquel le traitement médical est le plus à risque d'échec n'est pas connu. Pour autant, il est établi que le taux de réussite diminue en regard de l'augmentation du taux de  $\beta$ hCG. Pour Nazac et al. au-delà d'un seuil de 1000 UI/L le taux de succès chute de 80,4% à 41,7% [45]. Corsan et al. suggèrent un seuil de 1500 UI/L [38] tandis que Tawfiq et al. suggèrent le seuil de 4000 UI/L avec un taux d'échec de 65% au-delà contre 7,5% quand le taux est inférieur [59]. Dans son étude sur 202 patientes, l'équipe de Garbin a cherché à mettre en évidence quelle était la meilleure valeur de  $\beta$ hCG pour prédire l'échec du traitement médical au moyen d'une courbe ROC. Ce seuil est de 2526,5 UI/L avec pour cette valeur un pourcentage de succès de 90,7% [7].

Un résumé de la valeur seuil du taux de  $\beta$ hCG suggéré dans la littérature pour la réussite du MTX est présenté dans le tableau 7.

AUTEUR	ANNEE	NOMBRE DE PATIENTES	SEUIL DE $\beta$ hCG EN UI/L
CORSAN et al. [38]	1995	44	1500
STIKA et al. [39]	1996	50	5000
TAWFIQ et al. [59]	2000	60	4000
GAMZU et al. [44]	2002	50	2000
NAZAC et al. [45]	2003	70	1000
MENON et al. [77]	2007	503	5000
GARBIN et al. [7]	2010	202	2526,5
RABISCHONG [47]	2010	419	1300
SAGIV et al. [48]	2011	263	2000

*Tableau 7 : valeurs seuil de  $\beta$ hCG suggérées par les différentes études publiées dans la littérature*

Séduits par cette réflexion, nous avons souhaité comparer ces résultats au seuil établi dans notre population. Contrairement à nos attentes et en raison de l'absence de différence significative du taux initial de  $\beta$ hCG entre les deux groupes, nous n'avons pu établir un seuil de  $\beta$ hCG prédictif d'échec du traitement par méthotrexate. Nous pensons que l'absence de différence significative entre les taux de  $\beta$ hCG dans le groupe « succès » et dans le groupe « échec » est liée d'une part à notre faible effectif et d'autre part à un biais de sélection puisque l'un de nos critères d'éligibilité au traitement médical est un taux de  $\beta$ hCG inférieur à 5000 UI/L et qu'en l'occurrence celui-ci a été respecté pour toutes les patientes. Dans le travail de Garbin, le taux de  $\beta$ hCG était significativement différent entre les deux groupes et aucun seuil limite de  $\beta$ hCG n'était fixé pour l'utilisation du MTX. Le taux de  $\beta$ hCG maximal retrouvé était en effet de 10840.

### *c. Modalités du traitement chirurgical après échec de méthotrexate*

Le motif principal ayant indiqué la réalisation d'un traitement chirurgical secondaire était l'apparition de signes cliniques ou échographiques en faveur d'une rupture tubaire. Cela concernait en effet 12 patientes de notre série. Trois patientes présentaient une mauvaise cinétique des  $\beta$ hCG ayant motivé une prise en charge chirurgicale. Ces résultats diffèrent de ceux retrouvés dans notre CHU en 2003 puisque pour 35% des patientes l'indication opératoire reposait sur une suspicion de rupture tubaire et pour 35% l'indication était liée à une mauvaise cinétique des  $\beta$ hCG [34].

De plus, 10% des patientes avaient bénéficié d'un traitement chirurgical secondaire pour mauvaise observance alors que dans notre série seule 1 patiente ne pouvait plus poursuivre le suivi ambulatoire et ce pour des raisons professionnelles. Ceci montre une évolution des mentalités chez nos patientes avec l'existence d'une meilleure observance. Dans son étude de 2003, Potter rapporte que la plupart des patientes pour lesquelles le MTX a été un échec ont subi une intervention chirurgicale en raison d'une majoration des douleurs ou d'une mauvaise décroissance des  $\beta$ hCG après le traitement médical [46].

Le traitement chirurgical est survenu en moyenne 8 jours après l'injection de MTX. Ce délai est plus court que celui retrouvé par Heard et al. en 1998 [78] mais se rapproche sensiblement de celui mis en évidence par Dudley qui était de 6,1 jours [62]. Dans notre étude, 5 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical au-delà des 15 jours suivant l'injection de MTX. Cela souligne l'importance d'une vigilance constante indépendamment de la cinétique des  $\beta$ hCG ou de l'avancée dans le traitement.

Dans notre étude la prise en charge chirurgicale a consisté en un traitement conservateur dans 52,6%. Comparativement, 24,3% des patientes traitées chirurgicalement d'emblée au CHU d'Amiens durant la même période ont bénéficié d'un traitement conservateur. L'existence d'un traitement préalable par MTX ne semble donc pas augmenter le risque de salpingectomie mais au contraire semble favoriser la possibilité de réaliser un traitement conservateur. Toutes les patientes ont pu bénéficier d'une cœlioscopie ce qui est satisfaisant en raison des avantages qu'elle présente par rapport à la laparotomie en terme de réduction des pertes sanguines, de consommation d'analgésiques post-opératoires et de durée d'hospitalisation [18].

Le volume moyen des pertes sanguines était estimé à 230 mL contre 346 mL dans l'étude de Heard et al [78].

## **CHAPITRE III : PROPOSITIONS A USAGE PRATIQUE**

### **1) Mise au point d'une fiche d'information éclairée concernant le traitement par méthotrexate**

Dans les mises à jour publiées en 2010, le CNGOF précise qu'avant tout traitement médical « *une information préalable de la patiente sur les modalités d'administration du MTX, ses effets secondaires, la surveillance clinique et biologique est indispensable, au mieux soutenue par un document reprenant ces recommandations ainsi que les indications amenant à consulter, numéros de téléphone en cas d'urgences ... est souhaitable* » [20].

Dans le cadre de la réalisation de cette thèse, et afin d'améliorer nos pratiques professionnelles, nous préconisons la mise en place dans le service des urgences gynécologiques d'une fiche d'information éclairée concernant le traitement par méthotrexate et qui pourra être remise à la patiente lors du choix thérapeutique. Celle-ci est présentée en annexe 3.

### **2) Outil mathématique prédictif du risque d'échec du traitement médical**

Le modèle à 4 variables (âge, taux de  $\beta$ hCG, taille de la MLU, présence ou non d'un épanchement péritonéal) utilisé pour prédire l'échec du traitement par MTX présente une excellente capacité prédictive puisque l'aire sous la courbe est de 0,85.

Nous proposons ainsi la modélisation de ces 4 variables en une formule mathématique permettant de prédire pour chaque patiente se présentant avec une GEU tubaire la probabilité d'échec du traitement médical en fonction de son âge, du taux de  $\beta$ hCG, de la taille de la MLU et de l'existence ou non d'un épanchement dans le cul de sac de Douglas. Cette formule peut être intégrée dans un outil informatique type Excel© permettant une utilisation plus fonctionnelle dans la pratique quotidienne.

*Exemple d'utilisation du modèle mathématique* : pour une patiente de 28 ans avec un taux de  $\beta$ hCG à 1350, une MLU mesurée à 16 mm en échographie et sans épanchement, la probabilité d'échec du traitement est estimée à 24,4%.

Coeff	Valeur du coeff	Valeur de X	Mode d'emploi	Somme des coeffs*X
a0	-0,7695	1	Toujours mettre 1 à gauche	-0,811258436
a1	-0,14392	28	Mettre l'âge en année à gauche	Probabilité calculée d'échec au traitement MTX
a2	1,16055	1	Si oui, mettre 1 à gauche	
a3	2,93747	0	Si oui, mettre 1 à gauche	
a4	1,53422	0	Si oui, mettre 1 à gauche	
a5	0,80083	1350	Mettre la concentration en $\beta$ hCG à gauche	

$a_0 = \text{risque de base} = - 0,7695$

$a_1 = \text{coefficient âge} = - 0,14392$

$a_2 = \text{coefficient MLU} = 1,16055 \text{ si MLU} < 30 \text{ mm}$

$a_3 = \text{coefficient MLU} = 2,93747 \text{ si MLU} \geq 30 \text{ mm}$

$a_4 = \text{coefficient épanchement} = 1,53422$

$a_5 = \text{coefficient } \beta\text{hCG} = 0,80083$

Tableau 8 : outil mathématique pour le calcul de la probabilité d'échec du MTX

Afin de valider définitivement cet outil mathématique et de l'utiliser dans notre pratique quotidienne, il convient de le tester dans une nouvelle population.

### **3) Instauration d'un registre de surveillance des GEU traitées par MTX**

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le recueil de données afin de retrouver les patientes ayant bénéficié d'un traitement par MTX pour une GEU tubaire a été relativement difficile. Il y a une dizaine d'années, le service des urgences gynécologiques possédait un registre recueillant l'ensemble des GEU traitées par MTX [34]. Nous préconisons de remettre en place ce registre afin essentiellement d'optimiser la surveillance des patientes prises en charge médicalement mais aussi de faciliter les prochains travaux scientifiques qui seront effectués sur ce sujet comme par exemple la validation de l'outil mathématique proposé ci-dessus.

## CONCLUSION

Il apparaît désormais comme clairement établi que le méthotrexate est une alternative au traitement chirurgical pour la prise en charge des GEU tubaires puisqu'il est comparable à la salpingotomie par cœlioscopie en termes d'efficacité première ainsi qu'à long terme en ce qui concerne la préservation de la fertilité ultérieure. L'impact de la sélection appropriée des patientes sur la réussite ou l'échec du traitement médical a été souligné à de multiples reprises.

Notre étude reflète les pratiques professionnelles au CHU d'Amiens en termes de gestion du traitement médical des GEU tubaires. Nous retrouvons un taux de succès du traitement par méthotrexate de 80,2% ce qui est comparable aux résultats décrits dans la littérature. Il est rassurant de constater que, en dépit de multiples intervenants dans la prise en charge des GEU aux urgences, dont la plupart sont soit des internes soit des chefs de clinique, un taux de réussite assez élevé a été atteint. En un peu plus de dix ans le service a également amélioré sa prise en charge puisque le taux de réussite du traitement a augmenté de 5 points par rapport à une étude réalisée au sein du service en 2003.

L'objectif principal de ce travail était de déterminer si les critères d'éligibilité à une prise en charge médicale ont été respectés chez les patientes pour qui le traitement médical s'est révélé être un échec. Il apparaît à la vue de nos résultats que, malgré un taux de réussite tout à fait satisfaisant, des possibilités d'amélioration existent notamment dans la sélection des patientes éligibles au traitement par méthotrexate en respectant plus scrupuleusement les recommandations du protocole de traitement mis en place dans le service mais également dans l'information que nous apportons à nos patientes. Nous proposons ainsi la mise en place d'une fiche d'information éclairée à remettre à chaque patiente lors de l'instauration du traitement médical.

Un des objectifs secondaires était de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'échec du méthotrexate. Compte tenu des données fournies par notre étude, il apparaît que le

traitement médical a de meilleures chances de succès chez les patientes plus âgées, présentant une masse latéro-utérine de moins de 30 mm et sans épanchement péritonéal.

Nous pourrions envisager, après validation au sein d'une autre population, la mise en place d'un outil mathématique prédisant la probabilité d'échec du traitement médicamenteux pour chaque patiente présentant une GEU tubaire.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Bouyer J. [Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2003 Nov;32(7 Suppl):S8–17.
2. Mäkinen J. Ectopic pregnancy falls in Finland. *The Lancet.* 1996 Jul;348(9020):129–30.
3. Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, Germain E, Glowaczower E, Fernandez H, et al. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1994 Apr;9(4):742–5.
4. Goffinet F. Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge de la grossesse extra-utérine. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2004 Feb;32(2):180–5.
5. Bouvier-Colle M-H, Saucedo M, Deneux-Tharaux C. L'enquête confidentielle française sur les morts maternelles, 1996–2006 : quelles conséquences pour les soins en obstétrique ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2011 Apr;40(2):87–102.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy mortality - Florida, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Feb 17;61(6):106–9.
7. Garbin O, Helmlinger C, Meyer N, David-Montefiore E, Vayssiere C. Peut-on traiter 74 % des grossesses extra-utérines par un traitement médical ? À propos d'une série de 202 patientes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010 Feb;39(1):30–6.
8. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2002 Dec;17(12):3224–30.
9. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J-L, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):185–94.
10. Oron G, Tulandi T. A Pragmatic and Evidence-Based Management of Ectopic Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013 Jul;20(4):446–54.
11. Kirk E, Bourne T. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006 Dec;18(6):587–93.
12. Kohn MA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol.* 2000 Mar;95(3):475–6.

13. Couque N, Frossard C, Briffa J., Sedrati L, Dumont J. Intérêt du dosage de la progestérone sérique dans la prise en charge des grossesses anormales (grossesse extra-utérine, fausses couches spontanées) au cours du premier trimestre. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2003 Jun;18(3):152–7.
14. Gervaise A, de Tayrac R, Fernandez H. [Diagnosis of ectopic pregnancy: endometrial biopsy or diagnostic hysteroscopy]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2003 Sep;32(5):417–9.
15. 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 Jun;37(6):851–2.
16. Mashiach S, Carp HJ, Serr DM. Nonoperative management of ectopic pregnancy. A preliminary report. *J Reprod Med.* 1982 Mar;27(3):127–32.
17. Lund J. Early ectopic pregnancy; comments on conservative treatment. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1955 Feb;62(1):70–6.
18. Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, Kettel LM, Torp VA, Chin HG. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril.* 1992 Jun;57(6):1180–5.
19. Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2015 Mar;44(3):203–11.
20. Harvey T. *Mises à jour en Gynécologie Médicale.* 2010.
21. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol.* 1998 Dec;92(6):989–94.
22. Lesavre M, Curinier S, Capmas P, Rabischong B, Fernandez H. Utilisation du méthotrexate dans les GEU tubaires. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2015 Mar;44(3):212–9.
23. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000324.
24. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J, et al. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2013 May;28(5):1247–53.
25. Vaissade L, Gerbaud L, Pouly J-L, Job-Spira N, Bouyer J, Coste J, et al. [Cost-effectiveness analysis of laparoscopic surgery versus methotrexate: comparison of data recorded in an ectopic pregnancy registry]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2003 Sep;32(5):447–58.

26. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):615–20.
27. Ricco Rakotomalala, “TANAGRA : un logiciel gratuit pour l’enseignement et la recherche”, in *Actes de EGC’2005, RNTI-E-3*, vol. 2, pp.697-702, 2005. Disponible sur <http://cran.r-project.org/>.
28. Jeng C-J, Ko M-L, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007 May;109(5):1076–82.
29. Deepti S, Usha MG, Krishnadas S. Successful treatment of a repeat caesarean scar ectopic pregnancy with transvaginal intraamniotic instillation of methotrexate. *J Obstet Gynaecol India*. 2013 Jun;63(3):209–10.
30. Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarce L, Lesavre M, et al. États des lieux et expertise de l’usage hors AMM du méthotrexate en gynécologie–obstétrique : travail du CNGOF. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2015 Mar;44(3):230–6.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995 Jan 27;44(3):46–8.
32. Hajenius P, Engelsbel S, Mol B, van der Veen F, Ankum W, Bossuyt P, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *The Lancet*. 1997 Sep;350(9080):774–9.
33. Canis M, Savary D, Pouly J-L, Wattiez A, Mage G. [Ectopic pregnancy: criteria to decide between medical and conservative surgical treatment?]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2003 Nov;32(7 Suppl):S54–63.
34. Delmas M, Nasreddine A, Gondry J, Boulanger JC, Lourdel E. Traitement médical de la GEU par Méthotrexate. Expérience de la maternité du CHU d’Amiens. A propos de 92 cas. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2003 Oct;32(6):3.
35. Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2001 Feb;108(2):192–203.
36. Fernandez H, Pauthier S, Doumerc S, Lelaidier C, Olivennes F, Ville Y, et al. Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1995 Jan;63(1):25–9.
37. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jun;168(6 Pt 1):1759–62; discussion 1762–5.
38. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1995 Oct;10(10):2719–22.

39. Stika CS. Methotrexate: the pharmacology behind medical treatment for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Jun;55(2):433–9.
40. Thoen LD, Creinin MD. Medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril*. 1997 Oct;68(4):727–30.
41. Olofsson JI, Poromaa IS, Ottander U, Kjellberg L, Damber MG. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Aug;80(8):744–9.
42. Lewis-Bliehall C, Rogers RG, Kammerer-Doak DN, Conway SC, Amaya C, Byrn F. Medical vs. Surgical treatment of ectopic pregnancy. The University of New Mexico's six-year experience. *J Reprod Med*. 2001 Nov;46(11):983–8.
43. el-Lamie IK, Shehata NA, Kamel HA. Intramuscular methotrexate for tubal pregnancy. *J Reprod Med*. 2002 Feb;47(2):144–50.
44. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Avni A, Jaffa A, Lessing JB, et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *1 Lis Maternity Hospital is affiliated with the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel. Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):761–5.
45. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Feb;21(2):181–5.
46. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1192–4.
47. Rabischong B, Tran X, Sleiman AA, Larrain D, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, et al. Predictive factors of failure in management of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate: a general population-based analysis from the Auvergne Register, France. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):401–4, 404.e1.
48. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2012 Feb;116(2):101–4.
49. Bottin P, Gnisci A, Crochet P, Butzbach P, Cravello L, Gamberre M, et al. [Prognostic value of early hCG changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2014 Jan;42(1):3–7.
50. Gnisci A, Stefani L, Bottin P, Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Predictive value of hemoperitoneum for outcome of methotrexate treatment in ectopic pregnancy: an observational comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jun;43(6):698–701.

51. Cohen A, Zakar L, Gil Y, Amer-Alshiek J, Bibi G, Almog B, et al. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Aug;211(2):128.e1–5.
52. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Job-Spira N. [Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation]. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 1998 Mar;46(2):93–9.
53. Neri A, Eckerling B. Influence of smoking and adrenaline (epinephrine) on the uterotubal insufflation test (Rubin test). *Fertil Steril*. 1969 Oct;20(5):818–28.
54. Esposito JM. Ectopic pregnancy: the laparoscope as a diagnostic aid. *J Reprod Med*. 1980 Jul;25(1):17–24.
55. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr;101(4):778–84.
56. Bourget P, Fernandez H, Lesne A, Delouis C, Frydman R. [Pharmacokinetics of methotrexate and clinical response associated in the medical treatment of ectopic pregnancies]. *Thérapie*. 1991 Oct;46(5):399–403.
57. Lipscomb G, Mccord M, Stovall T, Huff G, Portera S, Ling F. Predictors of success for systemic single-dose methotrexate for treatment of tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999 Apr;93(4):S11.
58. Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med*. 2006 Feb;51(2):87–93.
59. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril*. 2000 Nov;74(5):877–80.
60. Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril*. 2004 May;81(5):1221–4.
61. Ransom MX, Garcia AJ, Bohrer M, Corsan GH, Kemmann E. Serum progesterone as a predictor of methotrexate success in the treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994 Jun;83(6):1033–7.
62. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril*. 2004 Nov;82(5):1374–8.
63. Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2005 May;24(5):591–8.

64. Delabaere A, Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Gallot V, Nedellec S, et al. [Epidemiology of loss pregnancy.]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Nov 6;43(10):764–75.
65. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):630.e1–5.
66. Sickler GK, Chen PC, Dubinsky TJ, Maklad N. Free echogenic pelvic fluid: correlation with hemoperitoneum. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 1998 Jul;17(7):431–5.
67. Nyberg DA, Hughes MP, Mack LA, Wang KY. Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology*. 1991 Mar;178(3):823–6.
68. Thorsen MK, Lawson TL, Aiman EJ, Miller DP, McAsey ME, Erickson SJ, et al. Diagnosis of ectopic pregnancy: endovaginal vs transabdominal sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Aug;155(2):307–10.
69. Cartwright PS, Vaughn B, Tuttle D. Culdocentesis and ectopic pregnancy. *J Reprod Med*. 1984 Feb;29(2):88–91.
70. Romero R, Copel JA, Kadar N, Jeanty P, Decherney A, Hobbins JC. Value of culdocentesis in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985 Apr;65(4):519–22.
71. Vermesh M, Graczykowski JW, Sauer MV. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb;162(2):411–3.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008 Jun;111(6):1479–85.
73. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S206–12.
74. Natale A, Busacca M, Candiani M, Gruft L, Izzo S, Felicetta I, et al. Human chorionic gonadotropin patterns after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jan 10;100(2):227–30.
75. Cho GJ, Lee SH, Shin JW, Lee NW, Kim T, Kim HJ, et al. Predictors of success of repeated injections of single-dose methotrexate regimen for tubal ectopic pregnancy. *J Korean Med Sci*. 2006 Feb;21(1):86–9.
76. Moon MH, Lee YH, Lim KT, Yang JH, Park SH. Outcome prediction for treatment of tubal pregnancy using an intramuscular methotrexate protocol. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2008 Oct;27(10):1461–7.

77. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):481–4.

78. Heard K, Kendall J, Abbott J. Rupture of ectopic pregnancy after medical therapy with methotrexate: a case series. *J Emerg Med*. 1998 Nov;16(6):857–60.



## ANNEXES

- **Annexe 1** : Protocole de prise en charge des GEU par MTX au CHU d'Amiens jusqu'en Juin 2014
  
- **Annexe 2** : Protocole de surveillance des GEU traitées par MTX au CHU d'Amiens depuis Juin 2014
  
- **Annexe 3** : Fiche d'information éclairée concernant le traitement par méthotrexate

## ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES GEU PAR MTX AU CHU D'AMIENS JUSQU'EN JUIN 2014

### I. MODALITES THERAPEUTIQUES

- Voie parentérale (IM) : 1 seule injection 1 mg/kg ou dose unique de 50 mg
- Voie locale :
  - voie transvaginale sous échoguidage : ponction sac ovulaire, aspiration puis injection de 1 mg/kg de MTX
  - sous contrôle coelioscopique : même dose
  - laparo : GEU interstitielles, angulaires, ovariennes

### II. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

#### Avis du Senior avant de débiter le MTX

- Critères d'inclusion :
  - GEU non rompue (épanchement péritonéal < 100 mL)
  - Certitude diagnostique
  - Consentement éclairé de la patiente
  - Possibilité de suivi post-thérapeutique
  - Score de Fernandez < 13

	1	2	3
Terme Jours aménorrhée	> 49	42-49	≤ 42
βhCG plasmatiques mUI/ml	≤ 1 000	1 000-5 000	> 5 000
Progestéronémie ng/ml	≤ 5	5-10	> 10
Douleur	Absente	Provoquée	Spontanée
Hématosalpinx en cm	≤ 1	1-3	> 3
Hémopéritoine en ml	0	1-100	> 100

- Critères d'exclusion :
  - Incertitude diagnostique
  - Suspicion de rupture tubaire
  - Masse annexielle > 3 cm
  - Hémopéritoine abondant > 100 mL
  - Contre-indications au MTX
  - HCG > 5000
  - Incompréhension du protocole
  - Existence d'une activité cardiaque (CI relative)

### III. SURVEILLANCE

- Clinique : peut exister des douleurs transitoires entre J3 et J7 dans 20% des cas (durée <12h généralement)
- Biologique :
  - Bilan pré-thérapeutique : NFS, plaquettes, TP-TCA, BHC, créatinine (à renouveler à J6)
  - Progestéronémie à J0
  - HCG : J0-J4-J6-J9 puis une fois par semaine jusqu'à négativation
  - **2<sup>ème</sup> injection de MTX si :**
    - J6 : augmentation de plus de 25% du taux initial des HCG
    - J9 : taux identique ou supérieur au taux initial des HCG
  - Coelioscopie si :
    - J4 : HCG x 2 par rapport au taux initial
    - Apparition de signes évocateurs de fissuration (cliniques ou échographiques)
    - Souhait de la patiente

## ANNEXE 2 : PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES GEU PAR MTX AU CHU D'AMIENS DEPUIS JUIN 2014

### I. INDICATIONS D'ABSTENTION THERAPEUTIQUE

- Score de Fernandez < 11
- Diminution du taux d'HCG à 48h ou taux faible d'emblée
- Patiente asymptomatique

### II. SURVEILLANCE D'HCG APRES TRAITEMENT MEDICAL

- 1<sup>er</sup> contrôle à **J4** : examen clinique + HCG et calcul de R

$$R = \frac{\text{HCG J4} - \text{HCG Jo}}{\text{HCG Jo}} \times 100$$

Si  $R \geq 50$ , 2<sup>ème</sup> injection de MTX

- 2<sup>ème</sup> contrôle à J7 : examen clinique + HCG et calcul de R  
Si  $R \geq 15$ , 3<sup>ème</sup> injection de MTX
- 3<sup>ème</sup> contrôle à J14 : examen clinique + HCG et calcul de R

$$R = \frac{\text{HCG J14}}{\text{HCG J7}} \times 100$$

Si  $R \geq 25$ , 4<sup>ème</sup> injection de MTX

- Au delà, dosage d'HCG une fois par semaine jusqu'à négativation

**ANNEXE 3 : FICHE D'INFORMATION ECLAIREE CONCERNANT LE TRAITEMENT PAR METHOTREXATE**



POLE FEMME, COUPLE, ENFANT  
CENTRE DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ET  
MEDECINE DE LA REPRODUCTION  
Centre régional des Grossesses à Haut Risque

**FICHE D'INFORMATION DES PATIENTES**

**TRAITEMENT GEU PAR METHOTREXATE**

Madame .....

Date : .....

Votre médecin vous a proposé un traitement médicamenteux par METHOTREXATE pour la prise en charge de votre grossesse extra-utérine. La présente feuille a pour but de renforcer les informations qui vous ont été apportées oralement par le médecin afin de vous expliquer les modalités d'administration du méthotrexate, ses effets secondaires, la surveillance à respecter ainsi que quelques recommandations utiles durant votre suivi.

**Qu'est-ce qu'une GEU ?**

Il s'agit d'une urgence gynécologique pouvant engager le pronostic vital si le diagnostic et le traitement ne sont pas réalisés à un stade précoce.

L'œuf fécondé va s'installer en dehors de l'utérus et risque, en grossissant, de provoquer des douleurs et des saignements. Si le traitement n'est pas mis en place rapidement, la trompe peut se rompre et causer une hémorragie interne, des malaises avec pertes de connaissance, voire dans des situations extrêmes et rares, le décès.

**Qu'est-ce que le méthotrexate ?**

Il s'agit du traitement utilisé en cas de prise en charge médicamenteuse de la GEU. Son action consiste à détruire les cellules de la grossesse qui se sont implantées dans la trompe.

CHU D'Amiens  
Urgences gynécologiques et obstétricales  
03.22.08.74.70

1/2

METHOTREXATE  
Rédaction : 09/2015

## **Comment se déroule le traitement ?**

Ce traitement est réalisé en ambulatoire, par voie intramusculaire. Avant cette injection, un bilan sanguin complet est réalisé pour vérifier l'absence de contre-indications à l'emploi de ce médicament (problèmes sanguins, rénaux ou hépatiques). Vous pourrez ensuite rentrer à domicile et serez revue régulièrement en consultation pour surveiller l'évolution favorable du traitement et la chute du taux hormonal. En cas d'évolution défavorable, une deuxième injection ou un traitement chirurgical seront proposés.

## **Quels sont les effets indésirables ?**

Les effets indésirables du traitement sont rares et le plus souvent bénins car les doses de méthotrexate utilisées sont faibles. Il peut s'agir de troubles digestifs (nausées/vomissements, diarrhées, mucite), d'anémie/thrombopénie, de troubles cutanés (prurit, érythème, alopecie, photosensibilisation).

A noter que des douleurs pelviennes sont fréquentes durant les 4 premiers jours suivant l'injection et sont liées à la destruction des cellules de la grossesse.

## **Quelle surveillance dois-je respecter ?**

Des rendez-vous de suivi aux urgences vous seront donnés afin de vérifier l'évolution clinique des symptômes initiaux et la chute du taux hormonal. Ces consultations auront lieu à J4, J7 et J14 de l'injection puis une fois par semaine jusqu'à négativation du taux hormonal. Cette surveillance est essentielle puisqu'elle détermine le succès ou l'échec du traitement.

## **Quels signes doivent faire consulter en urgence ?**

Il s'agit des signes cliniques pouvant évoquer la rupture de la trompe utérine, à savoir des douleurs pelviennes violentes et des malaises avec ou sans perte de connaissance.

*Cette fiche d'information ne peut sans doute pas répondre à toutes vos interrogations. Dans tous les cas, n'hésitez pas à poser au médecin toutes les questions qui vous viennent à l'esprit.*

**TITRE DE LA THESE : Analyse des échecs de traitement par méthotrexate dans la prise en charge des grossesses extra-utérines tubaire – Etude rétrospective au CHU d’Amiens entre Mars 2012 et Février 2015.**

---

**INTRODUCTION** – La grossesse extra-utérine (GEU) constitue l’urgence gynécologique par excellence. L’objectif principal de notre étude était de déterminer si les critères d’éligibilité à une prise en charge médicale pour le traitement d’une GEU tubaire ont été respectés chez les patientes pour qui le traitement par méthotrexate (MTX) s’est révélé être un échec. Les objectifs secondaires étaient de mettre en évidence des facteurs prédictifs d’échec ainsi que d’établir un seuil de  $\beta$ hCG prédictif d’échec du MTX.

**MATERIEL ET METHODE** – Une étude rétrospective, monocentrique a été menée au CHU d’Amiens entre Mars 2012 et Février 2015 concernant les patientes traitées par MTX pour une GEU tubaire.

**RESULTATS** – Parmi les 96 GEU traitées médicalement, 19 échecs du MTX ont été recensés soit un taux de réussite de 80,2%. Pour 7 patientes certains critères d’éligibilité au traitement n’étaient pas respectés. Plusieurs facteurs ont été soulignés comme étant prédictifs d’échec du MTX : l’âge ( $p = 0,0227$ ), la présence d’une MLU de plus de 30 mm ( $p = 0,0154$ ) et l’existence d’un épanchement péritonéal ( $p = 0,0185$ ). Le seuil de  $\beta$ hCG prédictif d’échec du MTX n’a pas pu être mis en évidence dans notre population.

**DISCUSSION** – Le taux d’efficacité du traitement médical au CHU d’Amiens était comparable aux taux publiés dans la littérature. Dans plus de 2/3 des cas, les critères d’éligibilité au MTX ont été respectés. A partir des facteurs prédictifs d’échec précédemment cités il a été possible de d’élaborer un outil mathématique afin de déterminer une probabilité d’échec du traitement médical. Contrairement à de nombreuses études, le taux initial de  $\beta$ hCG n’était pas un facteur discriminant pour prédire la probabilité d’échec du traitement par MTX.

**CONCLUSION** – Notre étude reflète que nos pratiques professionnelles sont concordantes avec les données publiées dans la littérature même si quelques perfectionnements restent possibles.

---

**MOTS CLES**: grossesse extra-utérine, traitement médical, méthotrexate, facteurs pronostiques, score prédictif,  $\beta$ hCG, taux de réussite.