كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE
جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE

Mémoire présentée par :

Docteur Fatiha OUAKKA

Née le

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : Gynécologie-Obstétrique

Sous la direction du Professeur :

Session 2023

PLAN

PLAN 2
LISTE DES ABRÉVIATIONS 6
INTRODUCTION 8
MATERIEL ET METHODES 11
I. Objectifs 12
II. Patientes 12
1. Critères d'inclusion 12
2. Critères d'exclusion 12
III. Méthodes 13
1. Fiche d'exploitation 13
2. Recueil des données 13
3. Difficultés et limites de l'étude 13
RESULTATS 19
I. Étude épidémiologique 20
A. Fréquence 20
1. Fréquence de la GEU par rapport au nombre d'accouchement 20
2. Fréquence des GEU traitées par MTX par rapport à celles traitées par chirurgie.. 20
B. Origine géographique 21
C. Niveau socio-économique 21
D. L'âge 22
E. Situation maritale 22
F. La parité 23
G. Antécédents et facteurs de risque 23
1. Les infections génitales 23
2. Le tabac 23
3. Chirurgie abdomino-pelvienne 24
4. Contraception orale 24
5. Avortement spontané et IVG 24
6. Dispositif intra-utérin 24
7. Inducteurs de l'ovulation 25

8. Antécédent de grossesse extra-utérine 25
II. Étude clinique 26
A. Les signes fonctionnels 26
B. Les signes généraux 26
1. État hémodynamique 26
2. Etat des conjonctives 26
C. Les signes physiques 27
1. L'examen abdominal 27
2. Examen au spéculum 27
3. Le toucher vaginal 27
III. Étude para-clinique 28
A. Biologie 28
1. Numération de la formule sanguine 28
2. Dosage de B-HCG plasmatique 28
B. Echographie 29
IV. Traitement 30
A. Traitement médical 30
1. Principe 30
2. Résultat 30
V. Surveillance 33
A. Clinique 33
B. Biologie 33
C. Echographie 33
VI. Evolution 34
A. Devenir obstétrical après GEU traitée par MTX 34
DISCUSSION 35
I. Objectifs du traitement médical 39
A. Le Méthotrexate 40
B. MTX et Mifépristone 42
C. Les prostaglandines 43
D. Le glucose hyperosmolaire 44

E. Le chlorure de potassium 45
F. Actinomycine D 45
G. Anticorps monoclonaux anti-HCG 45
II. Les indications du traitement médical de GEU 46
A. Indications de première intention 47
B. Indications de deuxième intention 54
III. Les contre-indications du traitement de GEU par MTX 55
IV. Modalités du traitement médical 55
A. La molécule : Méthotrexate 55
B. Les voies d'administration 56
C. Choix de la voie d'administration 58
D. Les protocoles thérapeutiques 59
E. Comparaison du protocole MTX par une seule dose VS multiples doses..... 61
V. Les modalités de surveillance 63
VI. Synthèse des facteurs prédictifs de succès du traitement médical de la GEU 70
A. Taux pré-thérapeutique de B-HCG 71
B. Le taux de progestéronémie : 73
C. La taille de la masse annexielle..... 74
D. L'activité cardiaque 74
VII. Comparaison du traitement médical VS traitement cœlioscopique conservateur....
..... 76
VIII. Les complications du traitement médical de la GEU 78
IX. Pronostic et devenir obstétrical après GEU 79
CONCLUSION 83
RESUMES 86
REFERENCES..... 93

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A FP : Alpha foeto-proteine

AC : activité cardiaque

ATCD : Antécédents

CA : Carcinoma antigen

CDS : Cul de sac

CK : Créatinine kinase

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

CO : Contraception orale

DIU : diapositif intra-utérin

Dte : Droite

Ex abd : Examen abdominal

FCS : fausse couche spontanée

FIV : fécondation in vitro

GEU : grossesse extra-utérine

GI : Grossesse interstitielle

GIU : grossesse intra-utérine

GO : Grossesse ovarienne

Graph : Graphique

HSG : Hystérosalpingographie

IM : intra-musculaire

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

IST : infections sexuellement transmissibles

IVG : interruption volontaire de grossesse

KCL : Chlorure de potassium

MLU : masse latéro-utérine

MTX : Méthotrexate

NFS : Numération formule sanguine

NSE : Niveau socio-économique

PMA : procréation médicalement assistée

SA : semaines d'aménorrhée

SP : speculum

TR : Toucher rectal

TV : Toucher vaginal

VEGF : Vascular endothelial growth factor

INTRODUCTION

La Grossesse Extra-Utérine (GEU) est la nidation ectopique de l'œuf en-dehors de la cavité utérine (1). Elle représente un véritable problème de santé publique, par sa fréquence mais également de par sa gravité, puisqu'elle peut mettre en jeu le pronostic vital. La mortalité maternelle due à la GEU aux États-Unis est de l'ordre de 10 à 15% (2).

La fréquence de la GEU a doublé au cours des 15 dernières années (2 % des grossesses soit 14 000 par an, en France), coïncidant avec la recrudescence des facteurs favorisants que sont la salpingite, la chirurgie tubaire et le tabagisme (3).

Son diagnostic a gagné en précocité au fil des années, au fur et à mesure des progrès de l'échographie pelvienne (endovaginale), des dosages biologiques sanguins (bêta HCG plasmatique, progestérone) et surtout l'apport de la cœlioscopie dans le diagnostic précoce.

Malgré la rapidité du diagnostic et de la prise en charge, la GEU reste encore une cause importante de séquelles tubo-péritonéales. Ainsi les différentes thérapeutiques de la GEU tendent actuellement vers un maximum d'efficacité, tout en cherchant à réduire le taux de récidive, et à préserver au mieux la fertilité des patientes.

Cette pathologie a enfin la particularité de faire appel à un arsenal thérapeutique de plus en plus large, allant de l'abstention au traitement chirurgical radical, enpassant par le traitement médical, dont on peut penser qu'il va prendre une vraieplace, consensuellement reconnue, malgré les critiques initiales.

A la lumière de ce bouleversement dans la prise en charge de la GEU, nous avons mené une étude rétrospective à propos de 77 cas, colligés au service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES, ayant pour objectifs :

- Evaluer les aspects épidémiologiques et diagnostiques des GEU ayant bénéficié d'un traitement médical dans notre formation.
- Evaluer l'efficacité du traitement des GEU par méthotrexate.
- Comparer nos résultats avec ceux de la littérature.
- Evaluer le pronostic et le devenir obstétrical de nos patientes

MATERIEL ET METHODES

I. Objectifs :

A travers une étude rétrospective menée sur 77 cas étudiés, nous allons essayer de répondre aux objectifs suivants :

- Evaluer les aspects épidémiologiques et diagnostiques des GEU ayant bénéficié d'un traitement médical dans notre formation.
- Evaluer l'efficacité du traitement des GEU par méthotrexate.
- Comparer nos résultats avec ceux de la littérature.
- Evaluer le pronostic et le devenir obstétrical de nos patientes.

II. Patientes :

Nous rapportons une étude rétrospective descriptive portant sur 77 cas de GEU traités par méthotrexate, colligés au service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 9 ans allant du janvier 2009 à décembre 2022.

1. Critères d'inclusion :

Ont été incluses dans notre étude les patientes ayant une GEU traitée par méthotrexate d'emblée.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclues de l'étude, les patientes ayant une GEU traitée chirurgicalement d'emblée ou chez qui une abstention thérapeutique a été préconisée comme méthode thérapeutique seule.

III. Méthodes :

1. Fiche d'exploitation :

Dans le but d'avoir une exploitation codifiée et uniforme, nous avons établi au préalable une fiche d'exploitation comprenant les différentes variables que nous avons jugées nécessaires pour mener à terme notre enquête (voir la fiche d'exploitation).

2. Recueil des données :

Les informations ont été recueillies à partir des registres d'hospitalisation et des dossiers des malades. On a pu contacter certaines patientes par téléphone dans le but de compléter quelques données manquantes essentiellement celles du devenir obstétrical.

3. Difficultés et limites de l'étude :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers. Certaines données étaient manquantes notamment le suivi des malades à long terme ainsi que leurs coordonnées ayant limité notre analyse de la fertilité ultérieure des malades.

Fiche d'exploitation :

I. Identité :

- Nom et Prénom : -N° d'ordre :
- IP : - Age :
- Date d'entrée : - Date de sortie :
- Origine :
- Situation familiale : Mariée□ célibataire□
- Niveau socio-économique : bon□ moyen□ bas□
- Mutualiste : oui□ Non□
- N° de téléphone :

II. Antécédents :

➢ Médicaux :

- Tabagisme : Oui□ Actif□ passif□ Non□
- Tares associées : -HTA : □
  -Diabète : □
  -Tuberculose □

➢ Chirurgicaux :

- Chirurgie abdomino-pelvienne : Oui□ Non□
  Appendicectomie□ salpingectomie □
  Péritonite □ Césarienne □
  Autres :....

➢ Gynécologiques :

- Ménarches : ans□
- Cycle régulier : Oui□ Non□
- DDR :

- Mode de contraception : Oui □ Non□
- Dispositif intra-utérin : Oui □ Non□
  - Au cuivre □ au Lévonorgestrel□

  Durée d'utilisation :.... Date de retrait :.....
  - Contraception orale :

  Micro progestative □ Œstro-progestative□

  Durée d'utilisation : .... Date d'arrêt : .....
  - Stérilisation tubaire :

  Oui □ Non□
- Stérilité : Oui □ Non□

  Primaire□ Secondaire□
- Inducteurs de l'ovulation :

  Oui □ Non□
- FIV : Oui □ Non□
- Infections génitales :

  Oui □ Non□
- Tuberculose génitale :

  Oui □ Non□

➢ **Obstétricaux :**

- Geste : □ -Parité : □ -Enfants vivants : □
- Avortements : Oui □ Non□

  Spontané□ IVG□ Curetage □
- GEU : Oui □ Non □

III. Clinique :

➢ Signes fonctionnels :

- Aménorrhée : .... -Durée:.....

- Algies pelviennes : Oui □ Non□
- Siège : .....
- Métrorragies : Oui □ Non□
- Signes sympathiques de grossesse : Oui □ Non□
-

➢ Signes généraux :

- conscience : Oui □ Non□
- Tension artérielle : .... FC :....
- Température :

➢ Signes physiques :

- Abdomen : Souple□ Sensibilité□ Défense□
- siège:....
- Spéculum :

  Métrorragies : Oui □ Non□

  Col gravide : Oui □ Non□

- TV :

  CoL : Fermé □ Ouvert □

  Taille utérine : Augmentée□ Normale □

  MLU : Oui □ Non□

  SLU : Oui □ Non□

IV. Para clinique :

➢ Biologie :

- B-HCG initial : .....
- Bilan pré-chimiothérapie :
  - ° NFS : - Hb : - Plaquettes :
  - ° B Hépatique :
  - °Hémostase :
  - °F rénale :
- Groupage :

➢ Echographie :

- Sac endo-utérin Oui □ Non□
- Taille :....
- Masse latéro-utérine Oui □ Non□
- Taille :....
- Sac latéro utérin Oui □ Non□
- Taille :.....
- Activité cardiaque Oui □ Non□
- Epanchement péritonéal Oui □ Non□

V. Traitement médical :

- Méthotrexate : IM□ IV □
- Nombre d'injection (1mg/Kg) : 1 inj□ 2 inj□ Autres□

VI. Evolution :

- Clinique :
  - ° Accentuation des métrorragies : Oui □ Non□
  - ° Accentuation des Algies pelviennes : Oui □ Non□
- Biologique :

- Rapport : BHCG à J+4 / BHCG initial :

  >15% □ <15%□

- durée de négativation de B HCG : ....

- Echographique : Oui □ Non□

- Diminution de la taille de l'image LU :

  Oui □ Non□

- Diminution de L'épanchement péritonéal :

  Oui □ Non□

-Evolution :

- Succès : Oui □ Non□
- So échec, traitement chirurgical par :

Laparotomie□ Cœlioscopie □ Autres□

VII. Fertilité après GEU :

- La durée de contraception :
- Grossesse intra-utérine après GEU : Oui □ Non□
- Récidive de GEU : Oui □ Non□
- Type de traitement instauré :

« Médical □ « Chirurgical : Laparotomie□ Ceolioscopie □

RESULTATS

I. Étude épidémiologique :

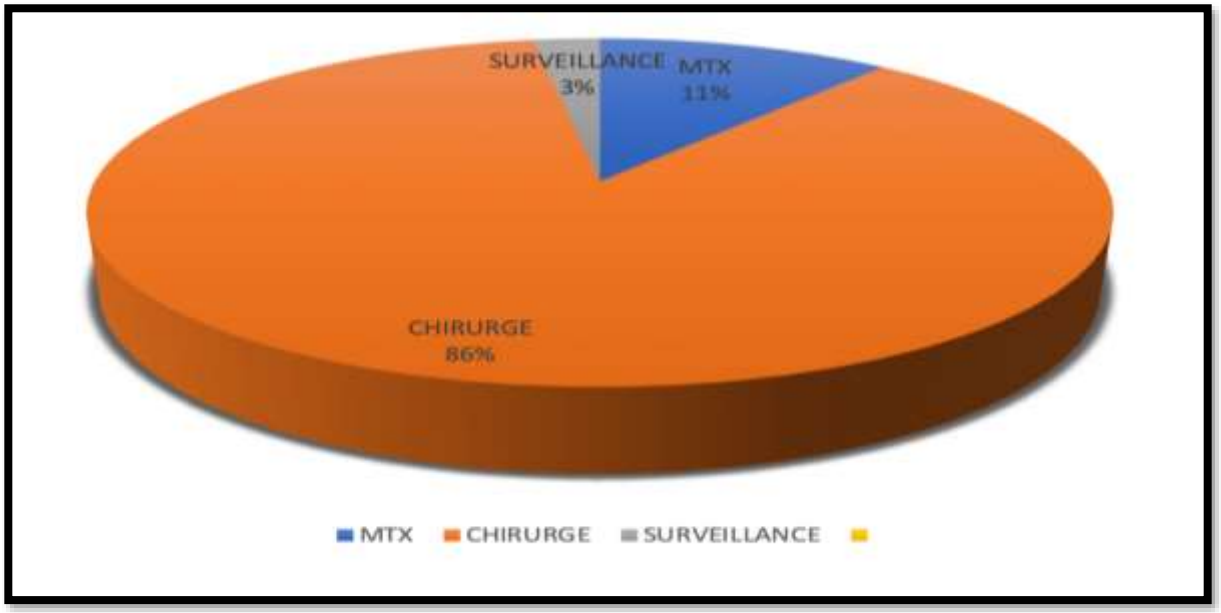
A. Fréquence :

1. Fréquence de la GEU par rapport au nombre d'accouchement :

Durant la période de notre étude qui s'est étalée sur une durée de 13 ans du janvier 2009 à décembre 2022, 681 cas de GEU ont été recensés. L'incidence globale est alors de 2 %.

2. Fréquence des GEU traitées par MTX par rapport à celles traitées par chirurgie

Parmi les 681 cas de GEU recensés au cours de la période de notre étude, 77 cas de GEU ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate, ce qui représente une fréquence de 11% contre 588 cas traités chirurgicalement soit une fréquence de 86,5% alors qu'on a opté pour une attitude expectative seulement chez 17 cas soit un pourcentage de 2,5%.



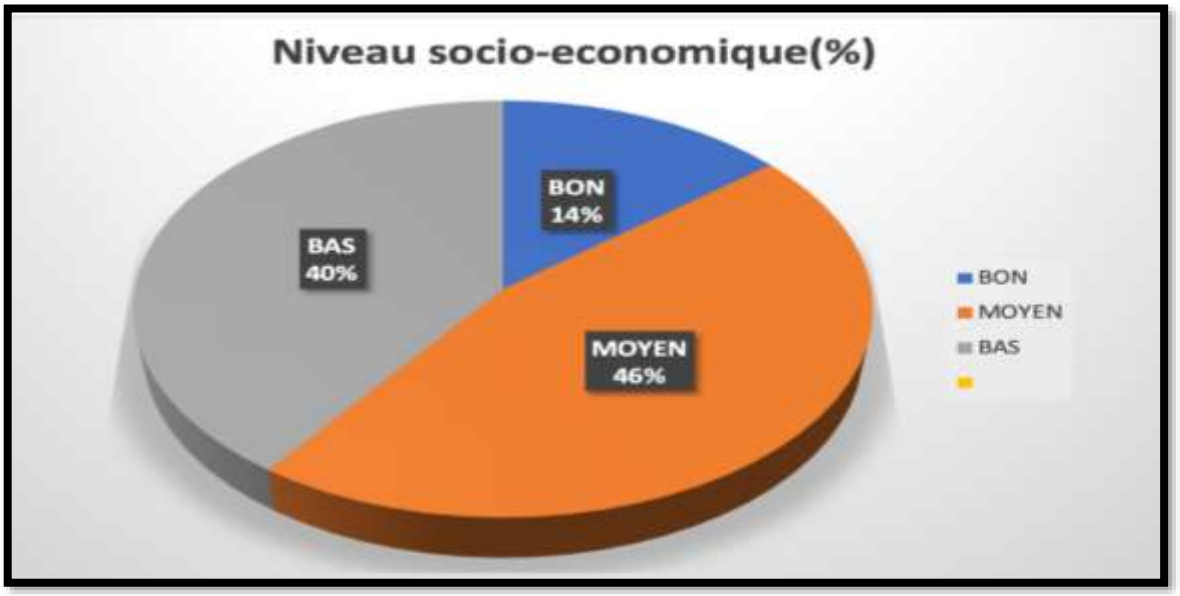
Graphique 1 : Pourcentage des types de traitement instaurés

B. Origine géographique :

La majorité de nos patientes étaient originaires de Fès avec une fréquence de70%.

C. Niveau socio-économique :

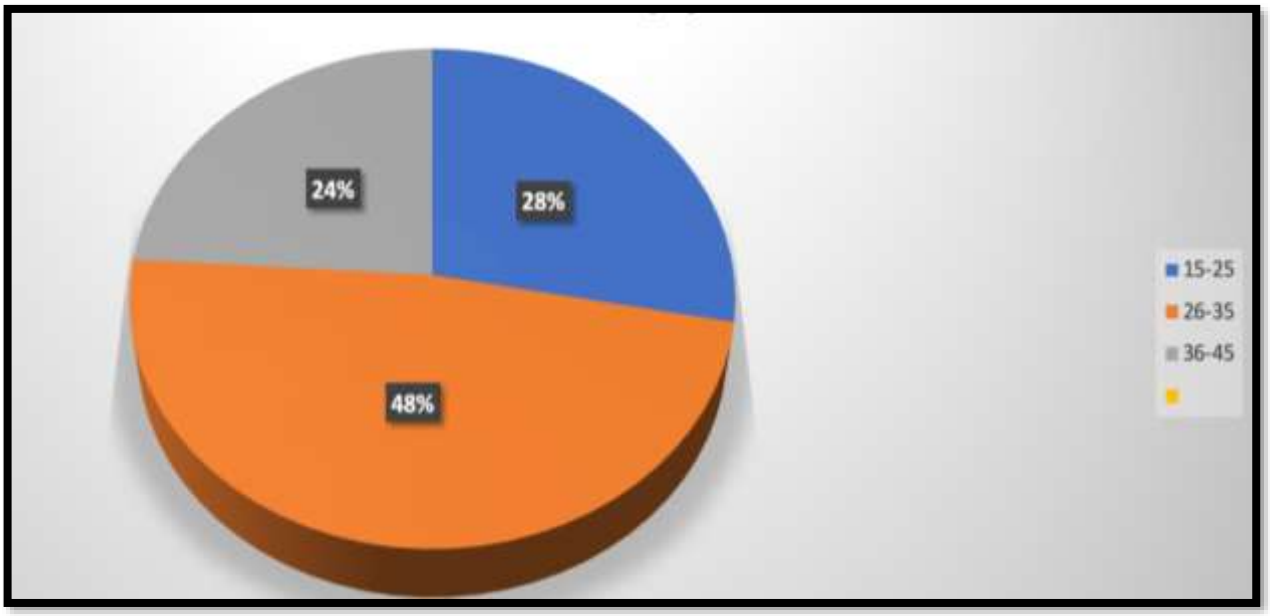
46% de nos patientes étaient de bas niveau socio-économique.



Graphique 2 : Répartition des patientes selon leur NSE

D. L'âge :

L'âge de nos patientes a varié entre 16 et 42 ans, soit un âge moyen de 29 ans. Nous avons réparti l'ensemble des patientes en 3 tranches d'âge, on note la prédominance de la tranche d'âge comprise entre 26 et 35 ans, ce qui représente 48% du nombre global des cas.



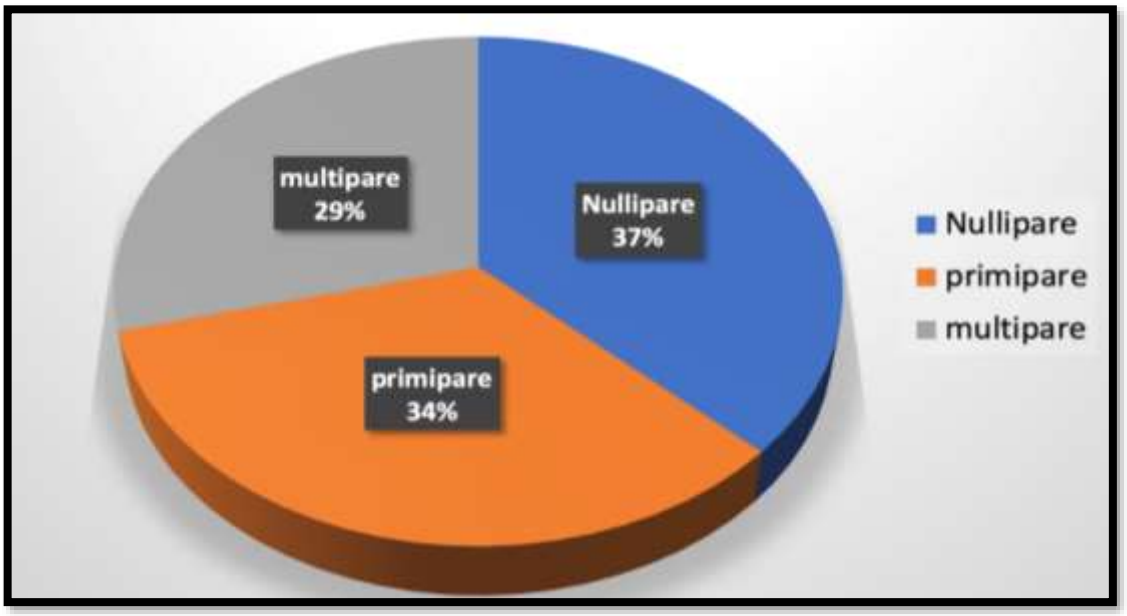
Graphique 3 : Réaprtition des patientes par tranche d'âge

E. Situation maritale :

Toutes les patientes dans notre série étaient mariées.

F. La parité :

Dans notre étude la fréquence de survenue de la GEU présente une légère prédominance chez les patientes nullipares estimée à 37%.



Graphique 4 : Répartition des patientes selon la parité

G. Antécédents et facteurs de risque :

1. Les infections génitales :

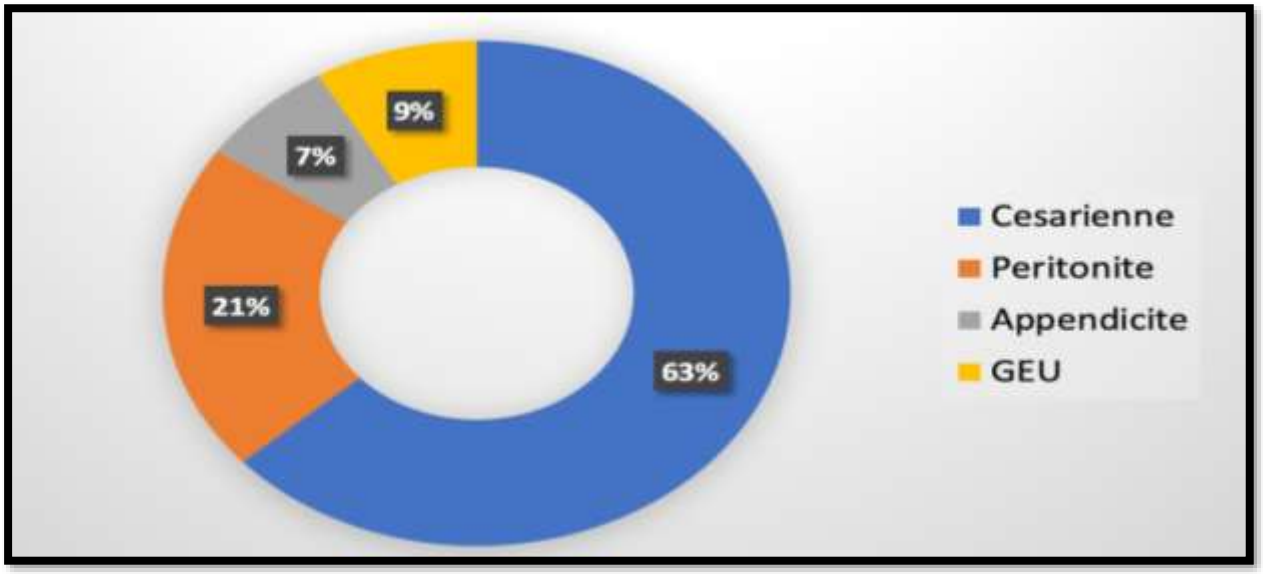
La notion d'infections génitales à répétition non documentées a été notée à l'interrogatoire chez trois patientes soit 4% des cas, sans toutefois préciser la nature de cette infections ni le germe incriminé.

2. Le tabac :

Dans notre étude on n'a noté aucun cas de tabagisme actif, alors que le tabagisme passif a été retrouvé chez 5 patientes soit une fréquence de 6,5%.

3. Chirurgie abdomino-pelvienne :

Parmi les 77 patientes, 12 avaient un antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne type césarienne chez 7 patientes, péritonite chez deux patientes, une opérée pour appendicite et deux patiente opérées pour grossesse extra-utérine.



Graphique 5 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie abdomino-pelvienne

4. Contraception orale :

La prise de contraception orale a été retrouvée chez 35 patientes soit une fréquence de 45% des cas, sans toutefois pouvoir en préciser la nature micro-progestative ou œstro-progestative.

5. Avortement spontané et IVG :

Parmi les 77 patientes colligées, 18 avaient un ATCD d'avortement spontané, soit une fréquence de 23%.

6. Dispositif intra-utérin :

Dans notre série, 4 patientes étaient sous contraception par dispositif intra-utérin en cuivre soit une fréquence de 5%.

7. Inducteurs de l'ovulation :

Une seule patiente était sous inducteur de l'ovulation lors du diagnostic de la grossesse extra-utérine.

8. Antécédent de grossesse extra-utérine :

Dans notre série 5 patientes avaient un antécédent de grossesse extra-utérine(GEU) soit une fréquence de 6,5%. 3 patientes avaient reçu un traitement médical, une patiente a bénéficié d'une salpingotomie puis une autre d'une salpingectomie.

D'après l'analyse de ces résultats, il s'avère que les facteurs de risque les plus fréquents dans notre série sont :

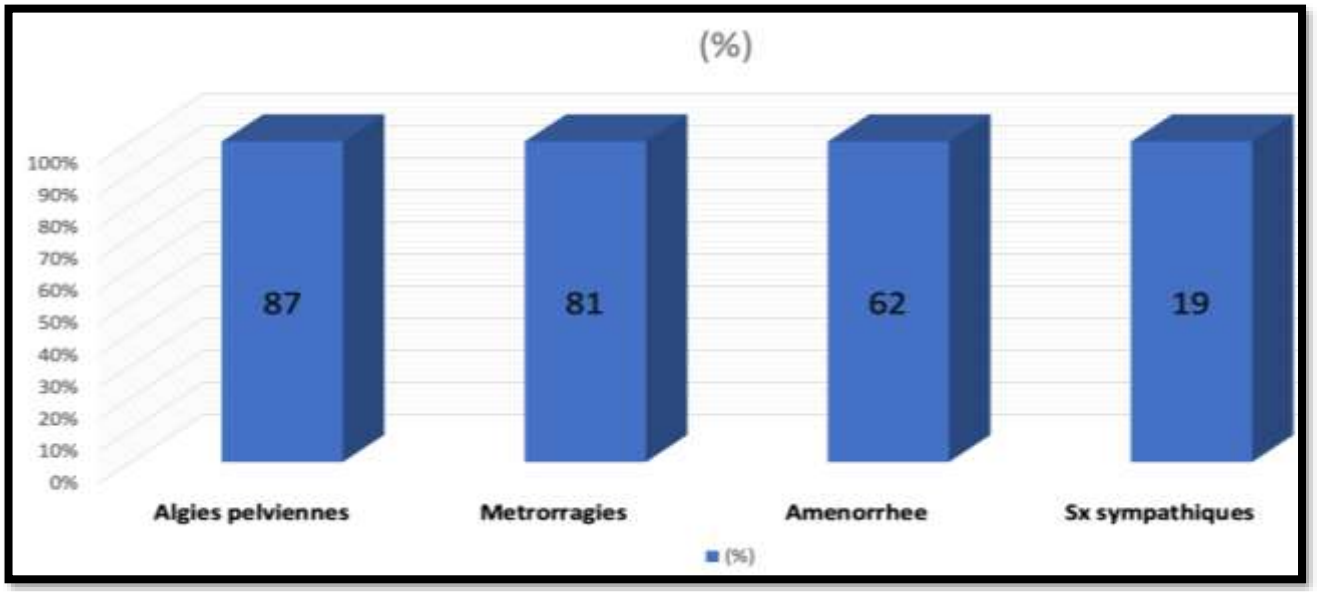
- La contraception orale : 45%.
- ATCD de fausse couche : 23%.
- Chirurgie abdomino-pelvienne : 15%.

II. Étude clinique :

A. Les signes fonctionnels :

La douleur pelvienne aigue était le signe clinique le plus dominant dans notre série avec une fréquence de 87%, suivie des métrorragies à 81% et l'aménorrhée à 62%, alors que les signes sympathiques de grossesse n'ont été retrouvés que chez 14 patientes soit 18% des cas.

La triade classique qui associe les métrorragies à l'algie pelvienne aigues et l'aménorrhée a été observée chez 32% des patientes.



Graphique 6 : Fréquence des signes fonctionnels chez nos patientes

B. Les signes généraux :

1. État hémodynamique :

Toutes nos patientes étaient stables sur le plan hémodynamique avec une tension artérielle et une fréquence cardiaque correcte

2. Etat des conjonctives :

Toutes nos patientes avaient des conjonctives normo-colorées.

C. Les signes physiques :

1. L'examen abdominal :

Dans notre série, 50,7 % des patientes avaient un abdomen souple, alors que 49,3% des cas présentaient une sensibilité latéro-utérine. Aucune de nos patientes ne présentait de défense ni contracture abdominale

2. Examen au spéculum :

- On a noté la présence d'un saignement minime provenant de l'endocol chez 63% de nos patientes.
- Le col était d'aspect gravide chez 90% des patientes.

3. Le toucher vaginal :

- Le col était fermé chez toutes nos patientes, l'utérus était augmenté de taille chez 10 patientes soit une fréquence de 13%.
- La SLU a été retrouvée chez 32 patientes soit une fréquence de 41% de nos patientes.
- La masse latéro-utérine ou le cri de douglas n'ont pas été retrouvés chez nos patientes.

III. Étude para-clinique :

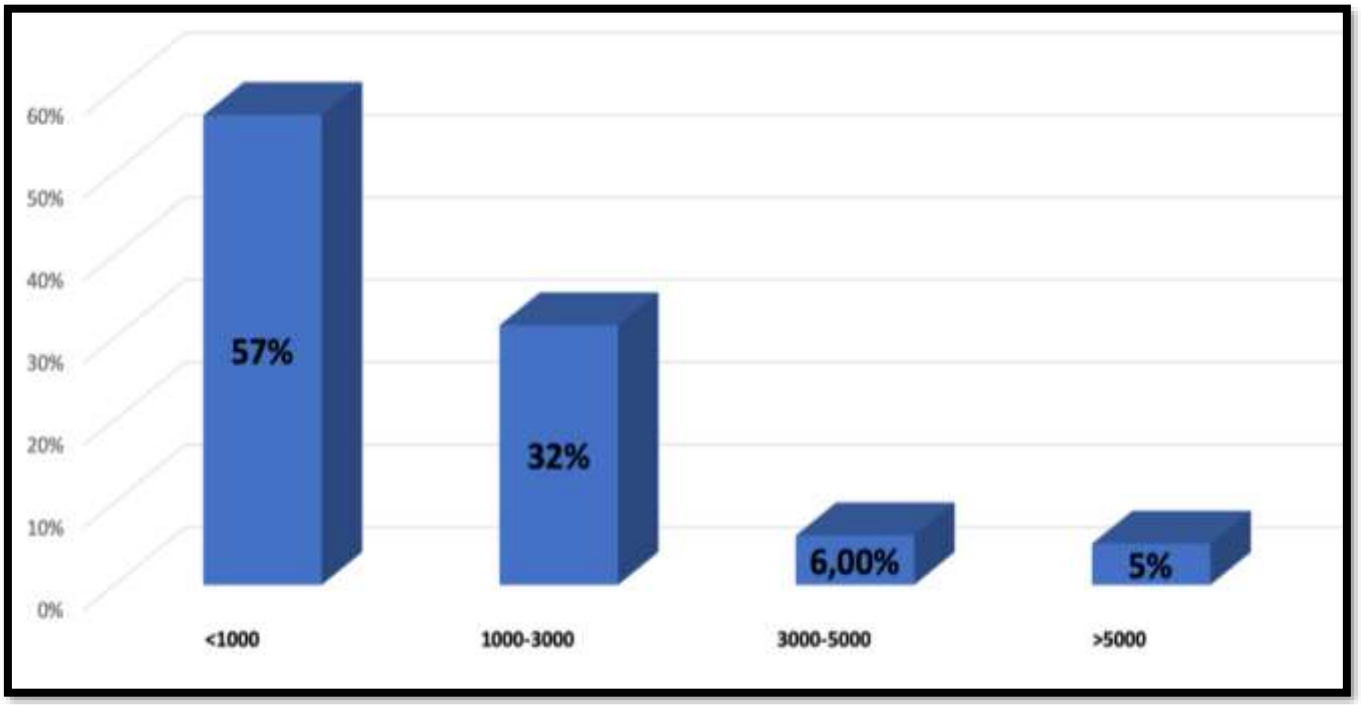
A. Biologie :

1. Numération de la formule sanguine :

La NFS a été réalisée et était normale chez toutes nos patientes avec un taux d'hémoglobine moyen de 11g/dl.

2. Dosage de B-HCG plasmatique :

Toutes les patientes ont bénéficié d'un dosage plasmatique quantitatif de B-HCG, revenant positif avec un taux moyen de 1389 UI/L et des extrêmes allant de 50 à 12831mUI/l, on a constaté également que 57% des patientes avaient un taux de B-HCG inférieur à 1000 mUI/L, 37% de cas entre 1000 et 5000 UI/L puis 5% de nos patientes avaient un taux initial de BHCG supérieur à 5000 UI/L.



Graphique 7 : Répartition des patientes selon le taux initial de BHCG(UI/L) :

B. Echographie :

L'échographie sous-pubienne associée à l'échographie endovaginale a été réalisée chez toutes nos patientes.

Les aspects échographiques retrouvés dans notre étude étaient :

- La masse latéro-utérine a été retrouvée chez toutes nos patientes, toutefois la MLU contenant un sac gestationnel avec un embryon vivant animé d'une activité cardiaque qui constitue l'élément de certitude de la GEU n'a été retrouvé chez aucune de nos patientes.
- La taille de l'ILU a varié entre 11 et 40 mm avec taille moyenne de 28 mm
- 75% des patientes avaient une ILU de taille inférieure ou égale à 3 cm.
- On a noté chez une seule patiente la présence d'une ILU représentée par un sac LU sans image embryonnaire. La vacuité utérine a été retrouvée chez toutes les patientes.
- Un épanchement péritonéal de faible abondance a été retrouvé chez 27 patientes soit une fréquence de 35% des cas.
- La triade : image latéro-utérine + vacuité utérine + épanchement péritonéal a été également retrouvée chez 35% de nos patientes.
- L'activité cardiaque embryonnaire était négative chez toutes nos patientes.

Le diagnostic positif de GEU chez toutes nos patientes a été retenu en se basant sur le trépied clinique, biologie et échographie.

IV. Traitement :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un bilan pré-chimiothérapie, revenant correct.

A. Traitement médical :

1. Principe :

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate par voie parentérale intramusculaire :

- 69 patientes ont bénéficié d'une seule injection de MTX à raison de 1mg/Kg, soit une fréquence de 89,6%.
- 8 patientes ont bénéficié de 2 injections de MTX à raison de 1mg/Kg par injection, soit une fréquence de 10,4%.

2. Résultat :

Le taux de succès du traitement médical dans notre série est de 93,5%. On a constaté un échec chez cinq patientes soit un taux de 6,5%.

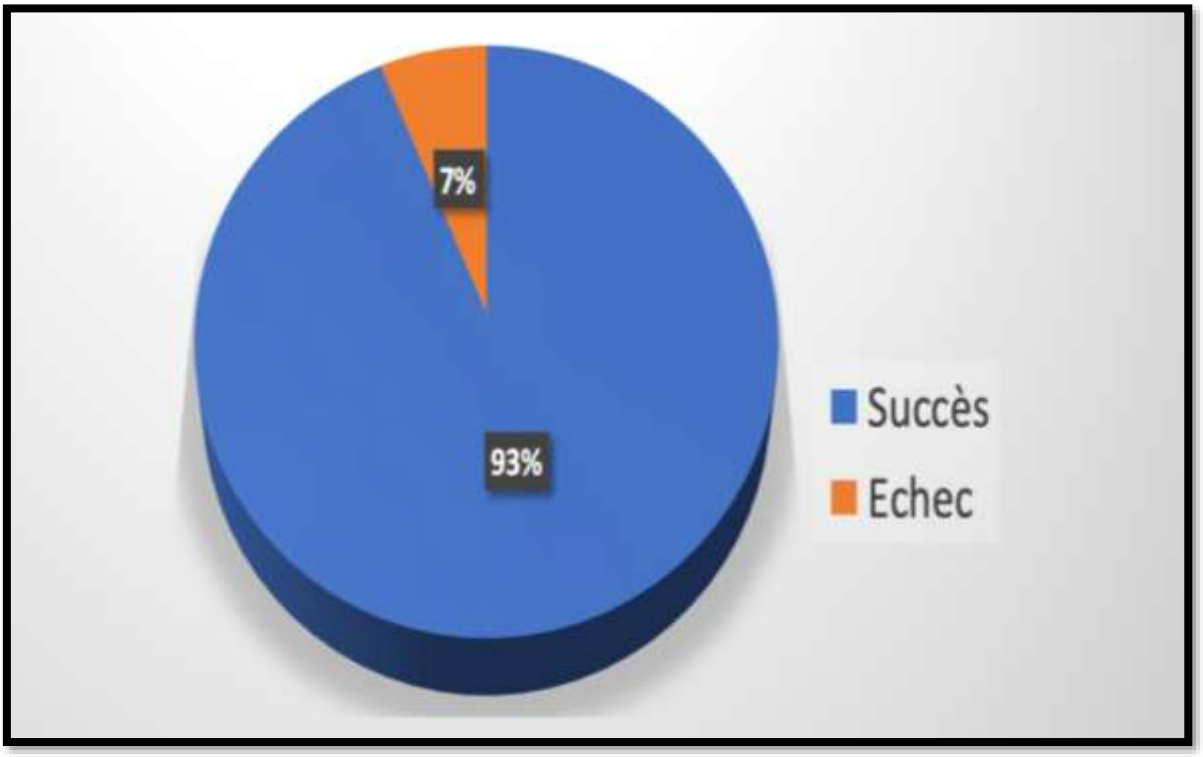
- Une patiente, dont la cinétique de B-HCG a objectivé une ascension allant de 516 à 735 mUI/l entre J0 et J4, avec sur le plan clinique une accentuation des algies pelviennes et apparition d'un épanchement péritonéal à l'échographie, ayant bénéficié ainsi d'un traitement chirurgical par laparotomie avec réalisation d'une salpingectomie droite.
- La 2ème patiente âgée de 25 ans sans antécédents pathologiques, primigeste, admise pour algies pelviennes avec métrorragies minimes sur aménorrhée de 6 semaines, le taux initial de BHCG était à 321 UI/L, à l'échographie présence d'une Image latéro-utérine de 3cm, la conduite était d'instaurer un traitement médical par MTX. La surveillance biologique a révélé une ascension de taux de BHCG passant de 321 à 740 associée à un

épanchement péritonéal de moyenne abondance d'où la décision de réaliser une laparotomie dont l'issue était une salpingectomie.

- La troisième patiente âgée de 29ans, G2P1, ayant un enfant vivant accouché par voie basse, admise pour prise en charge d'algie pelvienne avec des métrorragies sur aménorrhée de 5 Semaines, le taux de BHCG était à 1099 UI/L, l'échographie montrait une image latéro-utérine de 36mm sans épanchement, la patiente a reçu une dose de MTX, la surveillance biologique a montré une augmentation du taux sérique de BHCG avec apparition d'un épanchement péritonéal témoignant d'une GEU rompue d'où la décision de l'opérer avec réalisation d'un traitement conservateur, l'évolution de la cinétique de BHCG était favorable.
- La 4éme patiente âgée de 37 ans, sans antécétants, mère d'un enfant accouché par voie basse, admise pour des métrorragies minimes sur aménorrhée de 5semaines, le taux de BHCG initial était à 12831 avec à l'échographie présence d'une image latéro-utérine de 17*17mm, sans épanchement, elle a reçu une dose de MTX en intra-musculaire, le taux de BHCG à J+4 a augmenté revenant à 18600 UI/L avec augmentation des démentions de l'ILU devenant 28*22mm motivant son acheminement au bloc opératoire pour laparotomie avec découverte de multiples adhérences tubo-péritonéales libérées soigneusement, puis présence d'une GEU ampullaire gauche, un traitement conservateur a été réalisé, l'évolution de la cinétique de BHCG était favorable.
- La 5éme patiente de 29 ans, sans ATCD pathologiques, G2P1, un enfant accouché par voie basse, admise pour la prise en charge de douleurs abdomino-pelviennes et des métrorragies minime sur aménorrhée de 8 semaines, le taux d'HCG était à 700 UI/L et une ILU de 40mm à l'échographie

pelvienne, le MTX en IM a été administré avec aggravation clinique notamment des algies pelviennes et apparition d'un épanchement péritonéal de moyenne abondance d'où la réalisation d'un traitement chirurgical conservateur avec bonne évolution de la cinétique du taux sérique de BHCG.

- 8 patientes avaient reçu la 2ème dose de méthotrexate, vu l'absence de décroissance significative du taux de B-HCG, avec une évolution ultérieure favorable aussi bien clinique que biologique.



Graphique 8 : Taux global de succès du traitement par MTX dans notre série (%):

V. Surveillance :

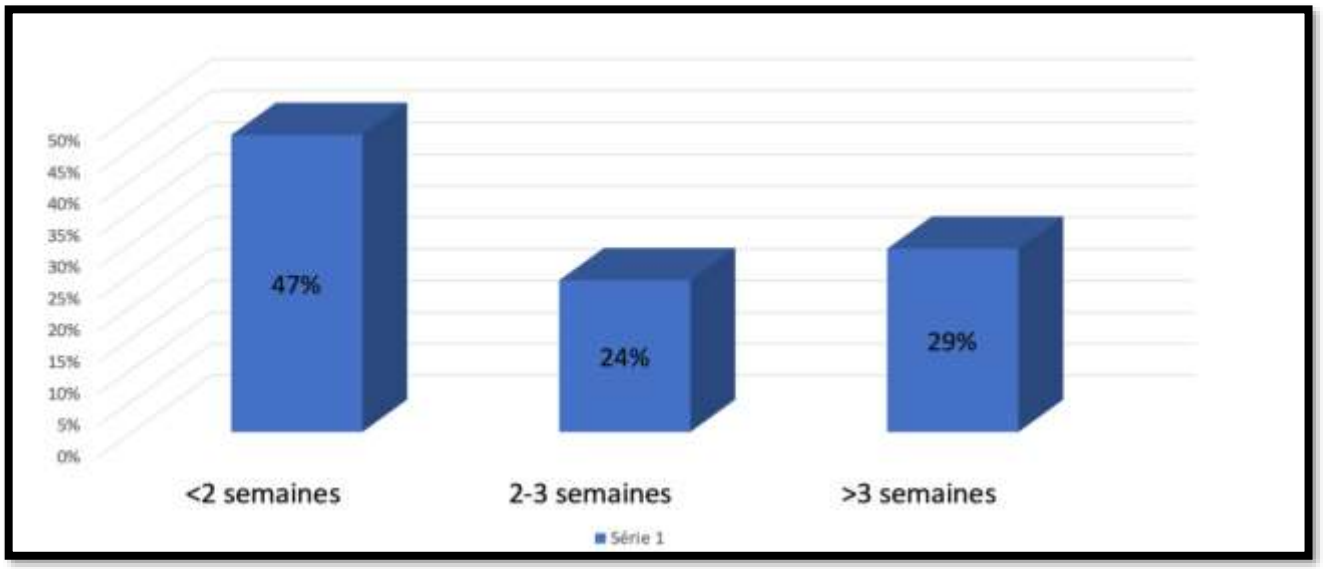
A. Clinique :

La surveillance clinique s'est focalisée essentiellement sur la guette de l'accentuation des algies pelviennes.

B. Biologie :

Le suivi biologique de la cinétique du taux plasmatique de B-HCG a été réalisé chez toutes les patientes à J4 puis à J7 de l'injection de MTX et ensuite selon un rythme hebdomadaire jusqu'à la négativation.

Le délai moyen de négativation du taux sérique de B-HCG dans notre série est de 17 jours, et 71% des patientes ont négativé le taux de B-HCG dans moins de trois semaines.



Graphique 9 : Répartition des patientes selon la durée de négativation de BHCG dans notre série :

C. Echographie :

On a constaté chez les patientes qui ont bénéficié d'un contrôle échographique, vu l'accentuation des algies pelviennes, une diminution progressive de la taille de la MLU, également la diminution voire la disparition de l'épanchement péritonéal.

VI. Evolution :

Sur 77 cas de grossesse extra-utérine colligés au sein de notre formation, durant la période de notre étude, ayant bénéficié d'une prise en charge conservatrice médicale par injection intra-musculaire de méthotrexate, 64 patientes avaient reçu une seule dose soit un taux de 83%, tandis que huit patientes avaient nécessité une seconde dose de MTX vu l'évolution non satisfaisante de la cinétique de b-HCG soit un taux de 10,5%. Par ailleurs on a noté un échec du traitement médical chez 5 cas dans notre série soit un taux de 6,5%.

L'évolution post-thérapeutique aussi bien clinique que biologique avec négativation du taux sérique de b-HCG, était favorable chez 19 patientes soit un taux de succès de 95%. Un seul cas d'échec du traitement médical par MTX a été noté dans notre série, pris en charge chirurgicalement.

A. Devenir obstétrical après GEU traitée par MTX :

Parmi les 77 patientes traitées dans notre série, on a noté un échec chez une patiente, 12 patientes ont été perdues de vue.

15 patientes ont pu être joignables, ce qui représente 75% du nombre global, chez qui on a cherché :

- Le désir éventuel de grossesse après la GEU.
- Le délai entre la GEU et la grossesse suivante.
- Le caractère intra ou extra utérin de cette nouvelle grossesse.

24 patientes ont pu avoir une grossesse intra-utérine menée à terme, après une durée moyenne de contraception de 6 mois, ce qui représente 32% des cas.

- On estime alors qu'au moins 32% des malades traitées par MTX ont préservé leur fertilité.
- Aucun cas de récidive de GEU n'a été noté.

DISCUSSION

La grossesse extra-utérine, il y a un siècle, était considérée comme une fatalité. C'est LAWSON (17) en 1888 qui a été le premier auteur d'un nouveau concept : une intervention chirurgicale pouvait sauver la patiente et qui consistait en une salpingectomie. Depuis, le traitement de la GEU a évolué à travers le temps. En 1953, STROMME montrait que le traitement conservateur de la GEU était possible par laparotomie. Jusqu'en 1977, la laparotomie était la conclusion inévitable du diagnostic de la grossesse extra utérine. Le traitement conservateur cœlioscopique de la GEU a été proposé pour la première fois en 1977 par MANHES et BRUHAT(18) et depuis d'autres techniques, non plus chirurgicales mais médicales sont apparues.

La confrontation du dosage des β-hCG et de l'échographie reste indispensable en cas de suspicion de GEU. En effet, l'association β-hCG et échographie endovaginale permet un diagnostic précoce et évite fréquemment le recours à la cœlioscopie diagnostique. Il permet de détecter une GEU avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 95 %.

En théorie, dans une grossesse normalement évolutive, le seuil de visibilité du sac gestationnel est de 1000 UI/L et le seuil de visibilité de l'embryon de 3000 UI/L. En revanche le seuil est plus élevé si l'on veut éliminer une GIU non évolutive, il est alors de 1500 UI/L s'il existe un épanchement pelvien ou une masse annexielle et de 2000 UI/L s'il n'y a pas d'anomalies échographiques (54) :

- Au-delà de ces seuils, la non visibilité d'un sac gestationnel fait porter le diagnostic de GEU ;
- En dessous de ce seuil, l'échographie est peu informative. Le dosage de βhCG devra être répété toutes les 48 heures. La confrontation de la cinétique des β- hCG et de l'échographie reste indispensable.

Fernandez et al (13) ont proposé un score intégrant des éléments cliniques, biologiques et échographiques des patientes présentant une GEU dans le but de sélectionner des patientes pouvant bénéficier d'un traitement médical.

Ce score réalisé de manière prospective utilise six paramètres :

- L'âge gestationnel (plus il est jeune et plus la grossesse extra-utérine est active).
- La notion de douleurs pelviennes.
- La taille de l'hématosalpinx.
- Le volume de l'hémopéritoine.
- Le taux initial d'hCG.
- Le taux initial de progestérone.

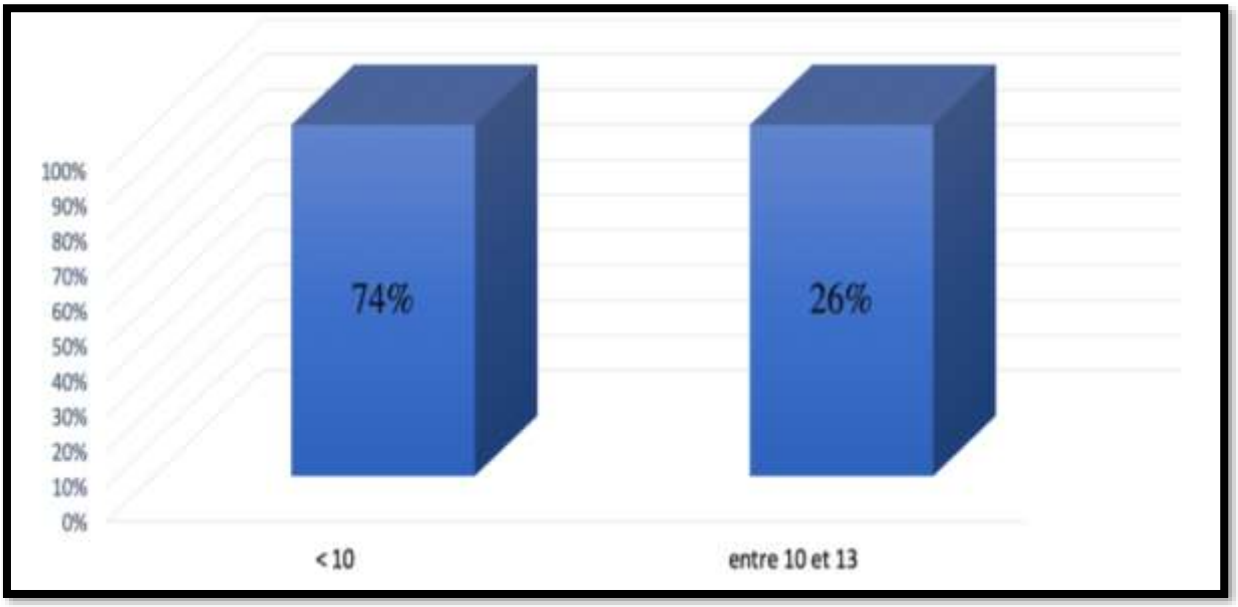
Chaque paramètre est coté de 1 à 3. Pour un score inférieur strictement à 13, un traitement médical peut être entrepris et le taux de succès est supérieur à 90% à condition que l'injection de méthotrexate soit in situ. Au-delà de ce chiffre, le taux d'échec est proche de 50% (14).

	1	2	3
Terme en jours d'aménorrhée	> 49	49–42	≤ 42
ß-hCG (mUI/ml)	≤ 1000	1000–5000	> 5000
Progestérone (ng/ml)	≤ 5	5–10	> 10
Douleur	Absente	Provoquée	Spontanée
Hématosalpinx (cm)	≤ 1	1–3	> 3
Hémopéritoine (ml)	0	1–100	> 100
Score : traitement médical pour un score inférieur à 13 ; traitement chirurgical pour un score supérieur ou égal à 13.			

Figure N° 1 : Score de Fernandez(15) :

Dans notre série le score de Fernandez n'était pas calculable chez toutes nos patientes du fait de la non disponibilité du dosage de la progestéronémie en urgence d'où l'utilisation du score de Fernandez modifié c'est-à-dire sans dosage de la progestéronémie.

Le score de Fernandez simplifié sans progestéronémie recommandant le traitement médical s'il est inférieur à 10 (83). Il a été calculé chez les 77 patientes, et a varié entre 7 et 13 points, on note aussi que 74% des patientes avaient un score inférieur à 10.



Graphique 10 : Répartition des patientes dans notre série selon le score de Fernandez modifié :

Le traitement médical représente actuellement, une alternative très intéressante. En effet, dans certaines conditions précises, le taux des patientes présentant une GEU pouvant bénéficier d'une thérapeutique médicale peut atteindre 40% voire 50% (19).

C'est en 1982 que Tanaka a rapporté le premier cas de traitement médical d'une grossesse interstitielle par MTX par voie systémique. Plus tard, Chotiner en 1985 et Ory en 1986 ont confirmé l'efficacité du MTX par voie intraveineuse. Puis en 1987, Feichtinger rapporte la possibilité du traitement de GEU par injection in situ du MTX.

Depuis, d'autres substances sont utilisées notamment la Mifépristone et les prostaglandines dont les premiers essais ont été réalisés en cœlioscopie par injection intra-tubaire de prostaglandine.

Le dosage quantitatif des B-HCG, l'apport de l'échographie pelvienne et abdominale ainsi que la maîtrise de la fertilité par les patientes elles-mêmes, les amenant à consulter tôt, permettent dans la plupart des cas, de faire un diagnostic précoce en dehors de tout symptôme clinique. Dans un contexte non urgent, le traitement médical s'il s'avère efficace devient séduisant. L'efficacité du traitement s'est naturellement définie comme l'absence de recours à une chirurgie secondaire.

Le traitement médical chez une patiente porteuse d'une GEU doit être soutenu par des arguments solides, qui doivent prendre en compte aussi bien les chances de réussite du traitement, que le confort et l'avenir obstétrical de la patiente(2).

I. Objectifs du traitement médical :

Le traitement de la GEU fait appel à des volets thérapeutiques multiples du moins invasif au plus invasif nous citerons :

- L'abstention thérapeutique
- Le traitement médical
- La cœlioscopie (conservatrice ou radicale)
- La laparotomie (conservatrice ou radicale)

Ces différentes modalités ont des objectifs communs :

- Préserver le pronostic vital.
- Traiter la GEU avant qu'elle ne provoque un hémopéritoine.
- Réduire au maximum la morbidité thérapeutique.
- Limiter le risque de récidive.
- Préserver la fertilité.
- En plus des buts sus-cités le traitement médical permet aussi d'éviter les risques liés à l'anesthésie et à la chirurgie, l'évitement de l'hospitalisation, et la réduction des coûts.

A. Le Méthotrexate :

Il s'agit de la première molécule prescrite dans le traitement non chirurgical de la GEU. Elle reste actuellement la plus utilisée. C'est un traitement qui peut être instauré en hospitalier ou en ambulatoire sous réserve d'une bonne observance.

- **Mode d'action** : Le MTX est un antagoniste de l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme nécessaire à la conversion de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Ceci inhibe la synthèse des bases purines empêchant ainsi la synthèse de l'ADN et inhibant la multiplication cellulaire.

En réalisant une étude immunohistochimique, Deloia a montré que le méthotrexate agissait peu sur le syncytiotrophoblaste qui produit l'hCG mais beaucoup sur les cellules du cytotrophoblastes qui sont en phase de synthèse (20). Ceci permet de comprendre pourquoi après une injection de MTX, il n'est pas observé de diminution rapide des hCG. Cette diminution est le plus souvent observée à partir du cinquième jour. Par ailleurs, lors de la grossesse, le nombre de cellules cytotrophoblastiques en phase S diminue quand le terme augmente. Le nombre de cellules cibles qui peuvent être atteintes par le MTX diminue donc quand le terme augmente. Ceci expliquerait la diminution de l'efficacité du MTX quand le terme augmente (112, 113).

- **Les protocoles thérapeutiques** : Trois schémas thérapeutiques sont possibles: traitement intramusculaire monodose, traitement intramusculaire multidoses et injection in situ.
- **Les effets secondaires** (22) : Les effets indésirables du MTX sont de 2 types :
  - Les effets indésirables liés à la dose : fréquents et s'expliquent par son action sur les cellules à division rapide de l'organisme (effets indésirables digestifs, hématologiques, rénaux.).

- Les effets indésirables non liés à la dose (pneumopathie interstitielle, photosensibilisation. . .)

La plupart des organes peuvent être touchés mais les effets les plus fréquemment rapportés sont :

- Hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie).
- Digestifs (mucites, nausées).
- Hépatiques (élévation des transaminases).
- Rénaux (insuffisance rénale).
- Cutanés (prurit, érythème, photosensibilisation).
- Respiratoires (pneumopathie interstitielle).

Des cas d'effets indésirables maternels graves avec mise en jeu du pronostic vital ou décès ont été rapportés après utilisation de MTX pour traitement de GEU (voir chapitre de surveillance).

Certains médicaments couramment prescrits (AINS, IPP, pénicillines, ciprofloxacine, triméthoprime.) peuvent diminuer l'élimination du MTX et augmenter sa toxicité. Il existe aussi d'autres interactions médicamenteuses plus rares qu'il conviendra de rechercher avant toute prescription de MTX, telle l'association avec le vaccin de la fièvre jaune (22).

- La prescription de MTX nécessite le respect des contre-indications qui sont :
  - Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm3.
  - Une élévation des enzymes hépatiques.
  - Une créatininémie élevé.
  - Une anomalie de la crase sanguine.

B. MTX et Miférpristone :

La miférpristone (Mifégyne, Excelgyne) a une action antiglobale permettant d'arrêter le développement de la grossesse (23). La persistance de l'augmentation des taux d'hCG pendant 4 à 7 jours après l'injection du méthotrexate suggère, en revanche, une efficacité retardée du MTX (24). La combinaison de miférpristone et de méthotrexate pourrait induire une lyse plus rapide du trophoblaste qu'avec le méthotrexate seul, car son retard avant une efficacité optimale est de 48 heures seulement, permettant ainsi de réduire le risque d'événement grave notamment la rupture tubaire ou l'hémopéritoine (23).

La série non randomisée de Perdu (23) était la première étude à examiner la combinaison du méthotrexate et de la miférpristone pour la prise en charge médicale de la grossesse extra-utérine.

Il s'agit d'une étude non randomisée menée entre 1993 et 1996 incluant des patientes présentant une GEU répondant aux critères de prise en charge médicale, 84 patientes ont été réparties en 2 groupes : 30 cas ont reçu la combinaison de méthotrexate et de miférpristone et 54 ont reçu du méthotrexate seul dont douze avaient un taux d'hCG> 10 000 mUI / ml ou un embryon avec activité cardiaque et ont donc été exclus, le groupe témoin comprenait donc 42 patientes (23).

La dose administrée de miférpristone est de 600 mg car cette dose est la plus efficace dans l'interruption des grossesses intra-utérines ≤ 49 jours (23).

Dans le groupe méthotrexate seul, 11 patientes ont nécessité une chirurgie laparoscopique, et les taux d'hCG étaient significativement moins susceptibles de diminuer à J4 chez les patientes traitées par méthotrexate seul, soit un taux d'échec de 26% qui est nettement supérieur au taux d'échec dans le groupe des patientes traitées par l'association miférpristone-MTX, estimé à 3,3% (23).

Cette étude montre ainsi que l'association de mifépristone et de méthotrexate pourrait améliorer l'efficacité du traitement médical ambulatoire de la GEU.

Enfin, l'absence d'effets indésirables liés à la combinaison de mifépristone et de méthotrexate semble confirmer l'innocuité de la mifépristone, même associée au méthotrexate (23).

Dans notre étude toutes nos patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate seul, la mifépristone n'est pas disponible au Maroc.

C. Les prostaglandines :

Différentes molécules ont été utilisées, il est préférable d'éviter les prostaglandines E2 en raison de leurs effets systémiques, notamment cardiovasculaires. Les prostaglandines F2α ou leur dérivé 15-méthylé sont préférés en raison de leur dégradation plus lente, d'où une action plus prolongée. Ces molécules agissent à la fois localement par action vasoconstrictrice et par effet antigonadotrope sur le corps jaune. D'autres mécanismes comme une action directe sur le trophoblaste et sur le site d'implantation pourraient être également en cause (26).

Le misoprostol a des effets majeurs sur la contractilité myométriale et la maturation cervicale qui conduisent à l'induction du travail et à il n'y a pas de rapport dans la littérature anglaise concernant l'utilisation du misoprostol dans la grossesse ectopique, cependant, pour prévenir une hémorragie grave, l'injection de prostaglandine suite à l'évacuation de la grossesse ectopique a été décrite sans complication majeure par Spitzer en Australie (27) qui rapporte 3 cas de GEU cervicale traités avec succès par prostaglandine. Mendilcioglu (28) rapporte aussi un cas de GEU traité avec succès par 400 ug de misoprostol en intra-cervical, répétée 24h après la 1ère dose, avec survenu de l'avortement spontané après 32heures et négativation du taux de b-HCG après six semaines.

D. Le glucose hyperosmolaire :

Il convient d'utiliser une solution glucosée à 50 %. Les auteurs qui font état de l'utilisation de cette solution ont injecté la solution localement soit par cœlioscopie, soit par voie transvaginale sous échographie (29, 30). Cette solution hyperosmolaire agit par action cytotoxique sur l'épithélium tubaire et le trophoblaste et constitue une alternative lors de contre-indications aux molécules précédentes. L'efficacité de cette molécule est de 80%(31).

Dans ce sens nous rapportons la série de Knut et al (32) qui a mené une étude à propos de 80 patientes présentant une GEU traitée par le glucose hyperosmolaire, qui ont été randomisées, 39 dans le groupe d'échographie et 41 dans le groupe laparoscopie.

Dans le groupe de l'échographie, les patientes ont été traitées par un expert en échographie, alors que les injections par laparoscopie ont été réalisées par plusieurs collègues. Vingt-neuf (74,4%) patientes ont été traitées avec succès dans le groupe échographie en une seule injection, comparativement à 21 (51,2%) dans le groupe laparoscopie, et 8 femmes du groupe de l'échographie ont reçu une deuxième injection de glucose en raison d'une hausse de l'hCG, ce qui a porté le taux de succès dans ce groupe à 82,1% (32 femmes sur 39).

Six patients du groupe laparoscopie n'ont pas été injectés en raison de difficultés techniques au cours de l'opération, et le taux de réussite pour les patients injectés était de 60% (21 femmes sur 35). Le taux de réussite global était de 66,3%.

On conclut ainsi que l'injection locale de glucose hyperosmolaire guidée par échographie transvaginale par un chercheur qualifié est un traitement efficace pour la grossesse extra-utérine avec un taux de succès estimé à 82%.

E. Le chlorure de potassium :

L'intérêt de cette substance est double : elle peut être injectée localement sous contrôle échographique et ne présente pas de toxicité pour l'embryon intra-utérin en cas de grossesse hétérotopique. Toutefois, son efficacité semble moins grande que les molécules précédentes. L'efficacité du chlorure de potassium est de 60 %(33).

L'utilisation réussie de chlorure de potassium injecté localement avec ou sans méthotrexate a été rapportée dans une étude américaine de Tulandi (4), série de Sept cas de grossesses interstitielles hétérotopiques traitées médicalement, L'activité cardiaque a été rencontrée chez tous les cas. Six patientes ont été traitées par injection échoguidée de 0,05 à 2,0 mEq de chlorure de potassium dans le cœur du fœtus ou dans le sac gestationnel. Une grossesse interstitielle hétérotopique a été traitée par une seule injection échoguidée d'une solution contenant 0,2 mEq de chlorure de potassium et 12,5 mg de méthotrexate (4).

Ces différentes molécules alternatives à la MTX sont dénuées d'effets secondaires graves et sont particulièrement indiquées en cas de grossesse hétérotopique ou en cas de stagnation des b-hCG après un traitement par MTX pour éviter des doses itératives de méthotrexate.

F. Actinomycine D :

C'est une substance qui bloque la transcription de l'ADN, elle a été proposée par Altaras, et n'a été utilisée que dans de rares cas et ne présente pas d'avantages évidents par rapport au MTX.

G. Anticorps monoclonaux anti-HCG :

Ils ont été utilisés dans un essai par FRYDMAN, ils produisent une décroissance rapide et complète des taux plasmatique de progestérone et œstradiol sans pour autant avoir une action suffisante sur le taux de βHCG (34).

II. Les indications du traitement médical de GEU :

Le traitement médical de la grossesse extra-utérine est devenu une entité thérapeutique si le diagnostic est fait précocement, sans recours à la cœlioscopie. Il a fait la preuve de son efficacité, aussi bien en termes de résolution de la GEU elle-même que de la fertilité ultérieure. Cette technique est reproductible, facile à utiliser par tous quand les règles d'inclusion, de doses et de suivis sont respectées (25).

Plusieurs auteurs ont proposé des arbres décisionnels pour le diagnostic précoce des GEU non rompues dans le but de sélectionner des patientes pouvant bénéficier d'un traitement médical. L'algorithme réalisé par Carson et Buster Ainsi que d'autres ont permis de classer les GEU en (5) :

- Biologiquement non actif : (B-HCG ≤1000, pg ≤5 ng/l évolution décroissante à 48h d'intervalle) où l'abstention thérapeutique aussi bien que le traitement médical peuvent être tentés.
- A activité modérée : (B hCG< 5 000 UI/l, pg 5 et 10 ng/ml) et elle peut être traitée de manière conservatrice médicale ou cœlioscopique.
- A haute activité : (hCG > 10 000 UI/l pg> 10 ng/ml) dont le traitement est chirurgical.

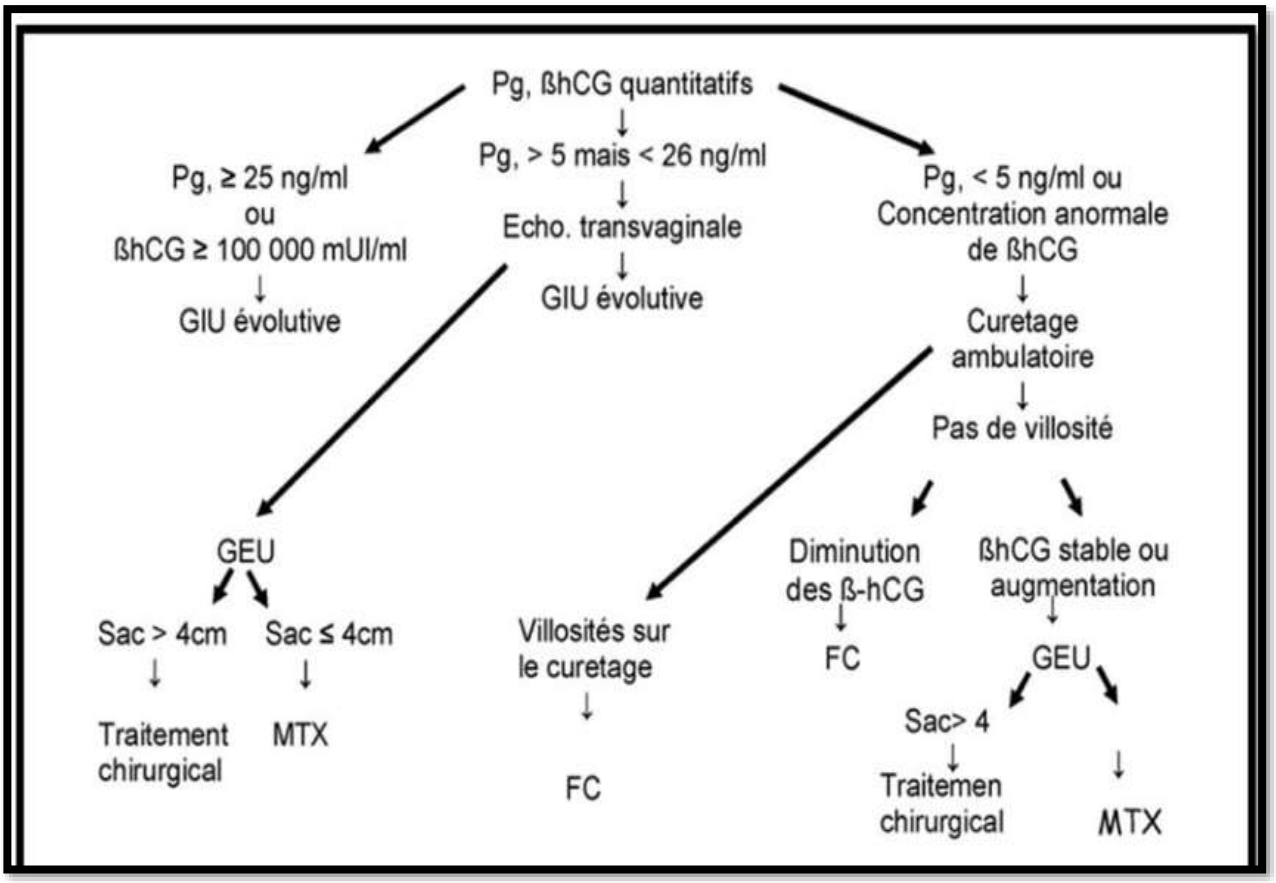


Figure N°2: Algorithme décisionnel pour le diagnostic de GEU sans recourir à la cœlioscopie Selon Carson et Buster(Angleterre) (15) :

De sa part, Fernandez préconise l'utilisation d'un score préthérapeutique permettant de sélectionner les patientes pouvant bénéficier d'un traitement médical, celui-ci semble licite pour un score inférieur ou égal à 12. Toutefois, ce score pose le problème de son utilisation pratique (35).

A. Indications de première intention :

La GEU tubaire représente 93 % et constitue ainsi la localisation la plus fréquente des GEU, elle est localisée dans la trompe de Fallope et peut être localisée dans l'isthme (12 %), dans l'ampoule (70 %) ou dans le pavillon (11 %) (10).

Il existe actuellement 3 options thérapeutiques une fois le diagnostic de grossesse extra-utérine (GEU) tubaire posé : l'option chirurgicale, l'option médicamenteuse utilisant le méthotrexate et enfin, l'expectative.

Cette utilisation du méthotrexate ne s'inscrit pas dans les indications validées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et pourtant cette pratique est largement répandue depuis la première publication de Tanaka en 1982 (16).

Comme la localisation tubaire est la plus fréquente des GEU, les indications du traitement médical seront celles des GEU tubaire, quant aux autres localisations, leur traitement sera discuté plutard.

Les critères validés utilisables pour décider d'un traitement par méthotrexate d'une GEU tubaire sont par ordre d'importance :

- **Selon les symptômes :**

Il n'y a pas d'étude permettant de définir des critères cliniques validés d'indication ou de contre-indication au traitement médical. Cependant, la présentation clinique de la GEU est, dans les études de référence, le critère majeur pour décider de traiter une patiente porteuse d'une GEU tubaire par méthotrexate (NP1). En effet, seules les patientes pauci-symptomatiques ou asymptomatiques peuvent bénéficier de ce traitement.

L'interrogatoire évalue la douleur spontanée et recherche les facteurs de risque de GEU. L'examen clinique inclut systématiquement la prise des constantes (pouls et tension artérielle) et la palpation abdominale à la recherche d'une défense.

Le méthotrexate n'est pas recommandé chez les patientes présentant des symptômes évoquant une complication hémorragique de la GEU, c'est-à-dire présentant des douleurs pelviennes ou abdominales sévères, un malaise ou état hémodynamique instable qui devront être traitées par chirurgie urgente (avis d'experts). (22)

❖ **Selon le taux de HCG :**

Le seuil pré-thérapeutique de b-HCG permettant une prise en charge médicale des GEU, varie selon les auteurs de 1000 à 5000 UI/L et peut aller jusqu'à 10 000 UI/L.

Dans l'étude rétrospective américaine de Lipscomb(8) à propos de 350 cas de GEU tubaire traitées par une injection IM de méthotrexate, le seul facteur pronostic ressortant de l'analyse multi-variée est le taux pré-thérapeutique de b-hCG. Ce taux est à 4019 UI/L dans le groupe « succès » contre 13 429 UI/L dans le groupe des « échecs ».

Dans le registre d'Auvergne en France(36) une étude menée sur 419 patientes traitées par méthotrexate, le taux pré-thérapeutique moyen de b-hCG est de 1675 UI/L. Le taux d'échec est de 16,5 % pour les patientes avec moins de 1300 UI/L versus 39,9 % pour les patientes dont le taux de hCG est supérieur ou égal à 1300 UI/L ($p = 0,001$).

Pour Menon (37) le cut-off est proposé à 5000 UI/L. Dilbaz à son tours, a mené(38) une étude en Turquie sur 58 patientes et le seuil de b-HCG était à 3000 UI/L. En Turquie toujours, Sagiv a mené une autre étude sur 238 cas de GEU traitées par MTX, et retrouve un taux de succès de 88 % lorsque le taux de b-hCG initial est à moins de 1000 UI/L, 71 % quand le taux est entre 1000 et 2000 UI/L et seulement 59 % entre 2000 et 3000 UI/L(39).

Une autre étude polonaise de Nowak-Markwitz (40), a retrouvé que le taux d'échec est plus important si le taux de b-hCG dépasse les 1790 UI/L et que ce taux pré-thérapeutique n'est pas corrélé au nombre d'injections de méthotrexate nécessaires.

Une autre étude américaine menée sur 81 patientes par Potter(41), retrouve un taux de succès à 98 % pour un taux pré-thérapeutique de b-hCG strictement inférieur à 1000 UI/L, 80 % pour un taux compris entre 1000 et 4999 UI/L et 38 % pour un taux strictement supérieur à 5000 UI/L.

Enfin en France, Nazac (9) après analyse multi-variée sur 137 patientes, un taux de b-hCG supérieur ou égal à 1000 UI/L est un facteur de mauvais pronostic indépendant.

Dans notre série 57% des patientes avaient un taux de b-HCG inferieur à 1000 UI/l, traitées par une dose de MTX et 8 patientes avaient reçu 2 doses, avec un taux de succès global de 93,5%. Le taux d'échec avec recours à la chirurgie a été signalé chez 5 patientes soit 6,5% des cas, dont le taux de b-HCG initial était inférieur à 1000 UI/L chez trois cas, il était à 1099 UI/L chez une patiente tandis qu'une autre patiente avait un taux initial élevé à 12831 UI/L.

Selon le CNGOF, le taux d'hCG initial constitue donc un facteur pronostic majeur de la réussite du traitement par méthotrexate, cependant l'existence d'une valeur seuil au-delà de laquelle ce traitement est inefficace n'est pas validée. Compte tenu des résultats avec moins de 50 % de patientes ayant une normalisation des taux d'hCG pour un taux initial de plus de 5000 UI/L. Il est licite de proposer le méthotrexate pour des taux d'hCG pré-thérapeutiques inférieurs ou égaux à 5000 UI/L(82). De plus, il convient d'informer la patiente du risque d'échec important si le taux est supérieur à 2000 UI/L avec la nécessité potentielle d'une prise en charge chirurgicale.

- **Selon L'échographie :**

L'hémopéritoine qui s'étend au-delà du pelvis est une contre-indication au traitement au MTX (grade B) en raison du risque de saignement actif persistance, un hémopéritoine limité au niveau pelvien réduit la probabilité que le traitement médical soit efficace mais ne le contre-indique pas (grade B) (22).

Pour Stovall et Ling(33), la présence de l'activité cardiaque dans leur série n'a pas été considérée comme une contre-indication à l'initiation du méthotrexate. De sept échecs de traitement seulement deux avaient une activité cardiaque, les échecs du traitement médical sont de 14,3 % si l'activité cardiaque embryonnaire est objectivée à l'échographie et baissent à 4,7 % en l'absence d'activité cardiaque. Et donc selon Stovall, bien que l'activité cardiaque ne soit pas une contre-indication absolue au méthotrexate, sa présence dans la grossesse extra-utérine continue à représenter une contre-indication relative(33).

Les deux études suivantes s'intéressent aux populations traitées par une seule dose de méthotrexate intramusculaire.

Dans l'étude de Krissi (41), il n'y avait aucune grossesse extra-utérine comprenant un embryon avec activité cardiaque dans le groupe de 76 patientes pour qu'une seule injection de méthotrexate a été suffisante. Dans le groupe « échec après la première injection de méthotrexate », 3 patientes sur 26 avaient une grossesse extra-utérine porteuse d'un embryon avec une activité cardiaque. Il s'agit donc d'un facteur de risque d'échec de l'injection unique de méthotrexate ($p = 0,003$).

Dans l'étude de Lipscomb (42), 16 patientes porteuses d'une GEU avec un sac gestationnel subissaient un échec de traitement sur 73 (21,9 %) versus 36 sur 486 (7,4%) lorsqu'il n'y avait pas de sac gestationnel. Cependant, après analyse multi-variée, la présence d'un sac gestationnel n'était pas un facteur prédictif indépendant (NP3).

Dans l'étude de Potter (41), si l'on s'intéresse aux patientes traitées par une ou deux injections de méthotrexate, la présence d'un sac gestationnel et la taille de la masse latéro-utérine sont les facteurs de risque d'échec indépendants et statistiquement significatifs après analyse multi-variée.

Quant à l'équipe de Madelenat, le constat d'une telle activité cardiaque fait proposer un traitement cœlioscopique (43).

L'existence d'une activité cardiaque embryonnaire ou d'un sac gestationnel visible et donc d'un terme avancé ou d'une grossesse évolutive sont des facteurs de risque d'échec du traitement par MTX par injection IM.

Le MTX n'est pas indiqué comme traitement de première intention pour une grossesse tubaire avec activité cardiaque compte tenu du risque important d'échec et de complications (NP3). Lorsqu'il est utilisé en deuxième ligne, la patiente doit être informée du risque important d'échec si l'activité cardiaque ou un sac gestationnel sont visibles à l'échographie et donc de la nécessité éventuelle d'une prise en charge chirurgicale secondaire (Grade B) (22).

Dans notre série, ont été exclues de l'étude toutes les GEU avec embryon et activité cardiaque positive.

❖ Selon les scores :

Les scores de Fernandez et Elito (44,45), tous deux basés sur des critères pronostiques de grossesse extra-utérine, ont été évalués et se sont révélés dépourvus de validation externe substantielle. Néanmoins, le taux de réussite est inférieur à 50% pour les femmes ayant des scores élevés (NP3 (voir annexe)). L'utilisation du test de progestérone est une limitation pour le score de Fernandez, car ce test peut rarement être effectué, en particulier en cas d'urgence. La progestérone sérique a néanmoins été testée dans l'essai Aphrodite ; Dans le sous-groupe avec un taux de progestérone de 10 ng / ml, l'utilisation de la mifépristone comme adjuvant a conduit à une réduction significative du risque d'échec du traitement médical (NP3). La valeur des niveaux sériques de progestérone dans cette gestion nécessite donc une évaluation plus poussée. Les scores sont utiles mais ne sont pas recommandés pour évaluer si le MTX est indiqué en cas de grossesse tubaire (Grade C) (44, 45).

❖ **Selon les antécédents :**

Selon Lipscomb (46) l'antécédent de grossesse extra-utérine traitée médicalement ou chirurgicalement un facteur de risque d'échec du traitement par méthotrexate (NP2).

Le recours au méthotrexate en première intention par voie intramusculaire n'est pas recommandé pour les patientes ayant un antécédent de traitement de GEU quel qu'il soit (Grade C). En seconde intention, il convient d'informer la patiente du risque d'échec important s'il existe un antécédent de GEU traitée avec la nécessité potentielle d'une prise en charge chirurgicale secondaire (Grade B).

Au total les indications de première intention du traitement par MTX sont : (7, 47,48)

- ✓ Sans activité cardiaque.
- ✓ Taux de β-hCG < 10000 UI/l, par contre le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et la conférence nationale des Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers (PU-PH) en gynécologie obstétrique recommandent un taux inférieur à 5000 UI/l.
- ✓ Hématosalpinx < 4cm.
- ✓ La GEU de diagnostic ne nécessitant pas la cœlioscopie.
- ✓ Pas de contre-indication au MTX.
- ✓ GEU peu ou pas symptomatique.
- ✓ Etat hémodynamique stable.
- ✓ GEU peu évolutive
- ✓ GEU cornuale considérée par beaucoup comme la seule indication du traitement par méthotrexate in situ par voie cœlioscopique.
- ✓ GEU sur trompe unique.

B. Indications de deuxième intention (7) :

On a recours au MTX en cas de stagnation du taux de b hCG témoignant de la persistance de trophoblaste après traitement chirurgical conservateur.
En outre, le traitement médical représente une alternative à la cœlioscopie lorsque celle-ci présente un risque ou une difficulté non négligeable :

- ✓ Contre-indication à l'anesthésie.
- ✓ Patiente multi-opérée.
- ✓ Antécédents chirurgicaux pelviens importants.
- ✓ Obésité morbide.
- ✓ Les GEU de localisation interstitielles puisque peu de chirurgiens ont une habileté suffisante pour traiter ce type de grossesse en cœlioscopie.

Les patientes pouvant être candidates au traitement médical sont :

- Des patientes bien informées sur :
  - ✓ Le suivi contraignant.
  - ✓ Les risques encourus.
  - ✓ Les effets secondaires du traitement.
  - ✓ Les signes de rupture devant lesquelles il faudra consulter.
- Avec un score de Fernandez $\leq$ 12.

III. Les contre-indications du traitement de GEU par MTX :

Les contre-indications du traitement médical par MTX sont :

- Absence de compréhension ou de compliance au suivi.
- État hémodynamique instable (pouls, tension artérielle).
- Épanchement extrapelvien à l'échographie.
- Antécédent de GEU homolatérale.
- Dans toutes les études, les patientes ayant les contre-indications absolues citées ci-dessus sont exclues du traitement médical (49).
- Contre-indication du MTX :
  - ❖ Atteinte hépatique (ASAT -ALAT supérieures deux fois aux valeurs normales).
  - ❖ Insuffisance rénale.
  - ❖ Thrombopénie (< 100 000/mm3), leucopénie (< 2 000/mm3), anémie.

IV. Modalités du traitement médical :

A. La molécule : Méthotrexate :

Différentes substances ont été proposées, mais leur prescription reste limitée soit en raison de leur aspect encore expérimental, soit parce que leur supériorité par rapport au MTX n'est pas prouvée.

Le MTX est le plus fréquemment utilisé. Toutefois, dans certaines circonstances, il faudra avoir recours à une autre molécule. Il s'agit :

- Des contre-indications au MTX.
- De la GEU hétérotopique : ce diagnostic doit être plus particulièrement évoqué dans le contexte de l'assistance médicale à la procréation (FIV). Le MTX étant potentiellement tératogène, le glucose hyperosmolaire ou le chlorure de potassium devront être utilisés.

B. Les voies d'administration :

Les premiers traitements ont été donnés par voie systémique, par voie intraveineuse rarement rapporté par Ory et al (53) dans son étude à propos de Six cas de GEU ampullaires traitées par quatre doses de méthotrexate intraveineux (1,0 mg / kg) suivies de quatre doses de leucovorine (acide folique), avec un taux de succès de 83% : résolution de la GEU chez Cinq cas alors qu'une patiente a bénéficié d'une salpingectomie après échec du traitement. Ces patientes avaient présentaient des effets secondaires type : stomatite ou une gastrite bénigne, élévation transitoire des taux sériques de transaminases (53).

Puis, la voie intramusculaire ou orale était plus fréquemment utilisée. Ensuite, les traitements par voie locale, soit sous contrôle échographique, soit en cours de la cœlioscopie sont apparus avec le souci d'une action optimale pour un minimum d'effets secondaires.

- **La voie intramusculaire :**

La voie parentérale a été la première utilisée, essentiellement par voie intramusculaire (IM). Les posologies ont été très variables selon les auteurs.

Les modalités d'administration ont varié avec le temps : 15 mg/j pendant 5 jours, 25 mg/j pendant 3 jours, 0,4 mg/Kg/j pendant 5 jours, 1 mg/Kg/j 1 jour sur 2 pendant 8 jours puis le traitement par injection unique en intramusculaire de 50 mg/m2 (54-55).

Dans l'optique de limiter les effets secondaires et de diminuer la durée d'hospitalisation, la dose préconisée est actuellement de 1 mg/kg ou 50 mg/m2 de surface corporelle en une injection unique, une revue de la littérature, donne un pourcentage de succès de 84% après injection d'une seule dose de MTX (54- 55).

❖ **La voie orale :**

Une étude de Lipscomb (56) menée sur 22 cas de GEU traitées par MTX par voie orale à la dose de 60 mg/m2 en deux administrations à deux heures d'intervalle, avec un taux pré-thérapeutique moyen de b-HCG de 2893 UI/L, et a retrouvé un taux de succès de 86 %. La voie orale a été peu étudiée avec des doses variables selon les auteurs (tableau N°1), et il n y'a pas assez d'éléments pour préférer cette voie qui a pour seul avantage d'éviter une injection (56).

Tableau N°1: Résultats du traitement médical de la GEU par MTX par voie orale (43) :

Auteurs	Année	Nombre de cas	Posologie MTX	Succès
Rivlin	1985	1	5mg/j pdt 5jrs	1
Higgins	1986	1	15mg/j pdt 5jrs	1
Patsner	1988	1	0.4/Kg/J pdt 5jrs	1
Bengtsson	1992	15	15mg 1j/2(J1, J3, J5)	14

❖ **La voie locale :**

L'avantage de cette technique réside dans l'obtention d'une concentration élevée de méthotrexate au sein de la GEU, tout en diminuant des effets secondaires du fait de son passage systémique moins important (7).

❖ **L'injection locale échoguidée transvaginale :**

Feichtinger et Kemeter ont été les premiers à publier leur expérience sur le traitement local d'une GEU par MTX sous contrôle de l'échographie par voie vaginale (57). Le MTX reste la molécule la plus fréquemment employée à des posologies très variables (de 10 mg à 50 mg). La posologie proposée par Fernandez est de 1 mg/kg, injectée par voie transvaginale échoguidée (57). Le sac amniotique est d'abord repéré, vidé puis le méthotrexate est injecté.

Le recours à cette voie d'administration permet d'envisager le traitement ambulatoire de la GEU non rompue sous couvert d'une excellente compliance de la patiente, mais impose que la GEU soit directement et indiscutablement visualisée par échographie transvaginale (56).

❖ **L'injection locale percœlioscopique :**

Dès 1987 également, apparaissent des travaux sur l'injection locale percœlioscopique de drogues dans le site de la GEU. Différentes molécules ont été utilisées. Le taux de succès varie de 43 % à 100 % et est calculé à 84,2 % sur 387 patientes(43).

Par voie cœlioscopique, l'avantage c'est d'être certain de ponctionner dans l'hématosalpinx mais elle a pour inconvénient majeur de pratiquer une cœlioscopie (12). Les doses habituellement utilisées sont 50 mg/m2 et 1 mg/kg (9,94).

C. Choix de la voie d'administration :

- La voie intramusculaire :
  - ❖ En première intention, elle est proposée lorsque les taux de βhCG plasmatiques laissent craindre une GEU évolutive alors qu'elle n'est pas visible à l'échographie (56, 58).
  - ❖ En deuxième intention, elle est utilisée après échec du traitement conservateur chirurgical, sur le constat d'un taux persistant trop élevé de βhCG plasmatique 48 heures après l'intervention (59).
- La voie orale: Son intérêt réside essentiellement dans le fait que l'hospitalisation n'est plus nécessaire. Les doses employées sont faibles, d'où la bonne tolérance souvent observée. Toutefois, elle n'a été employée que dans des situations où le taux d'hCG était faible(43).

- **L'injection locale transvaginale échoguidée** : Le diagnostic de GEU doit être indiscutable et le sac gestationnel bien visualisé et accessible. L'intérêt de la voie locale réside dans la concentration d'une grande quantité de produit au sein même du sac ectopique (61). Une étude prospective randomisée a permis de conclure à une efficacité comparable des 2 voies d'administration avec une diminution des effets secondaires lors du traitement par voie locale.

Lorsque toutes les conditions sont réunies, l'injection échoguidée reste la voie de choix pour certains auteurs (61). Par contre, d'autres préfèrent en première intention la voie systémique, plus simple de réalisation (60).

- **L'injection locale percœlioscopique :** Elle impose une cœlioscopie. Elle peut se concevoir lorsque le doute diagnostique avait conduit à l'intervention, devant une localisation du sac ectopique qui est difficile à traiter correctement par chirurgie cœlioscopique (GEU interstitielle, angulaire, ovarienne).

D. Les protocoles thérapeutiques :

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

- **Le traitement par injections IM répétées** :utilisé surtout aux Etats-Unis, et selon le travail du CNGOF pour l'évaluation des états des lieux et expertise de l'usage hors AMM du MTX en gynécologie-obstétrique, publié en 2016 ce protocole comporte quatre injections intramusculaires de 1 mg/kg de MTX à j0, j2, j4 et j6 avec des injections intramusculaires de 0,1 mg/kg d'acide folinique à j1, j3, j5, j7. De j7 à j14, aucun médicament n'est prescrit (22).

Un dosage d'hCG est réalisé à j14 et un échec est défini par un taux de b-hCG supérieur à 40 % du taux initial (49). Entre 1982 et 1997, 338 cas de GEU ont été traités avec ce protocole (62) avec un taux de succès de 93 %. Un taux de trompe perméable de 58 % et un risque de récidive de GEU de 7 %.

En France, ce protocole est peu utilisé, probablement en raison de sa toxicité, en effet dans sa série, Hajenius observe 4 % d'effets secondaires graves (49). Dans une étude récente, Alleyassin rapporte 28 % de complications dans le groupe dose unique versus 37 % dans le groupe injections multiples (63).

- <u>Le traitement par injection IM unique</u> : le plus utilisé en France (CNGOF), est constitué d'une injection à j0 intramusculaire de 1mg/Kg ou 50 mg/m2 de MTX. Un dosage d'hCG est réalisé à j4 et à j7.

L'échec est défini si les b-hCG n'ont pas diminué de 15 % ou plus, à j7 par rapport au taux de J0(64, 51). En cas d'échec, une deuxième injection est réalisée à j7. Si les b-hCG ont diminué de 15 % ou plus, le dosage est répété chaque semaine jusqu'à l'obtention d'une négativation des b-hCG.

Un maximum de trois injections de MTX à au moins une semaine d'intervalle est réalisé. À l'issue de ces trois injections, si les b-hCG ne diminuent pas, la patiente sera candidate à un traitement chirurgical.

Pisarska et al (20) ont répertorié une série contenant sept études (une étude de cohorte et six études cas-témoins) impliquant 393 patientes traitées pour GEU par injection unique de MTX, avec un taux de succès d'une injection de 79 %, mais 8% des femmes avaient besoin d'une deuxième injection (taux de succès global de 87 %) (20). Le taux de perméabilité tubaire et la fertilité ultérieure sont identiques à celui du protocole d'injections multiples (62).

Une autre série américaine de Lipscomb de 350 cas (61) confirme ces résultats avec un taux de succès global (sans chirurgie nécessaire) de 91 %, dont 82% avaient reçu une seule dose de MTX.

- **Le traitement réalisé par injection in situ** : sous contrôle échoguidé ou sous cœlioscopie, On injecte alors in situ 100 mg de MTX (65). Le taux d'efficacité est de 76 % et les taux de GIU, de perméabilité tubaire et de récidive de GEU ne sont pas améliorés (62). Une étude prospective a comparé la voie locale transvaginale sous contrôle échographique (1 mg/kg) au MTX intramusculaire (1,5 mg/m2), le taux de réussite a été de 91,5 % pour le groupe injection in situ versus 71,4 % pour le groupe intramusculaire (62).

L'avantage théorique de cette voie d'administration est de diminuer les effets secondaires du MTX (29), mais en pratique, même avec cette voie des effets secondaires ont été observés (65), de plus, cette voie nécessite une technique invasive.

E. Comparaison du protocole MTX par une seule dose VS multiples doses:

Le méthotrexate systémique (MTX), impliquant des protocoles de doses multiples, à dose unique et à double dose, a été rapporté pour le traitement de la grossesse ectopique hémodynamiquement stable(66) . Cependant, le consensus n'a pas été établi sur le protocole optimal (67).

Le régime à doses multiples implique l'administration de quatre doses intramusculaires de méthotrexate en alternance avec l'acide folinique en intramusculaire (68). Selon le CNGOF cette supplémentation en acide folique n'est actuellement pas recommandée mais elle devra être envisagée en cas de nécessité d'administrer une 2^{e} dose quelques jours plus tard(22).

Le protocole à dose unique comprend l'administration d'une seule dose de méthotrexate en intramusculaire, puis la valeur sérique de b HCG est observée à j4 et à j7. Si la réduction du taux de HCG sérique est inférieure à 15%, une seconde dose de méthotrexate est nécessaire (69).

Ce protocole a été développé dans le but de réduire l'incidence des effets secondaires après un régime à doses multiples, en éliminant le besoin de l'acide folinique et d'augmenter la commodité de l'administration.

Le protocole de double dose comprend l'administration de deux doses de méthotrexate le jour 0 et le jour 4. Il a été développé pour tenter de combiner l'efficacité et l'innocuité des schémas thérapeutiques à doses multiples et à dose unique (70).

Selon une étude publiée en 2010 menée sur100 patientes dont 62 avaient reçu une dose unique de MTX et 58 avaient reçu des doses multiples, afin de comparé le protocole dose unique et doses multiples.

Le taux global de succès du méthotrexate a été de 84.5 %. Le protocole dose unique a été associé à un taux significativement moins important de succès du traitement médical : 80.6 % versus 89,7 % dans le protocole doses multiples. Cependant, dans le groupe dose unique, les effets secondaires ont été moins importants : 24.7 % versus 48,3 % dans le groupe doses multiples (52).

Une méta-analyse de Barnhart et al (71) a comparé le protocole dose unique et doses multiples. Le taux global de succès du méthotrexate a été de 89 %. Le protocole dose unique a été associé à un taux significativement moins important de succès du traitement médical : 88,1 % versus 92,7 % dans le protocole doses multiples. Cependant, dans le groupe dose unique, les effets secondaires ont été moins importants : 32,3 % versus 41,2 % dans le groupe doses multiples.

Une méta-analyse plus récente a été menée sur 6 essais contrôlés randomisés en chine publiée en 2017, ayant comme objectif d'explorer quel régime du traitement médical est approprié pour les patientes ayant une grossesse extra-utérine. Ayant conclu que le traitement avec MTX à dose unique a moins d'effets secondaires, et que le taux de réussite est similaire avec le protocole à doses multiples. Cependant, le protocole MTX à double dose s'est avéré être une alternative efficace et sûre par rapport au protocole à dose unique de MTX(72).

V. Les modalités de surveillance :

Le traitement médical de la GEU par MTX présente des taux de succès de 78% à 96%. Le risque d'échec persiste jusqu'à négativation du taux d'hCG. Pour cette raison, il est nécessaire que les patientes soient régulièrement suivies jusqu'à négativation du taux sérique d'hCG (73).

Lors du choix et de la mise en œuvre du traitement médical, il est essentiel d'informer les patientes des différentes contraintes car la longueur du suivi et les réhospitalisations peuvent diminuer leur qualité de vie et rendre l'observance thérapeutique plus difficile. Dans la littérature, une étude montre une préférence des patientes pour le traitement médical, une autre retrouve une moins bonne tolérance du traitement médical tant sur le plan physique que psychique. Il nécessite une grande rigueur de la part des médecins et une bonne compliance de la patiente (73). La surveillance est à la fois clinique, biologique et échographique.

- **Sur le plan clinique** : la surveillance de l'état hémodynamique et de l'abdomen est importante et la patiente doit être informée d'une possible recrudescence des douleurs pelviennes 2 à 7 jours après l'injection. Il faut guetter l'apparition des signes d'une fissuration ou d'une rupture secondaire. Ce syndrome est appelé dans la littérature le syndrome de séparation, dont

l'incidence est d'environ 33 à 60 %, correspondant à la nécrose de la grossesse extra-utérine ou à l'avortement tubo-abdominal de celle-ci (7).

Si ce syndrome survient, le problème consiste à le différencier d'une rupture tubaire. En effet, l'interrogatoire et l'examen clinique ne peuvent pas différencier avec certitude ces deux complications. En cas de douleur importante, ce syndrome justifie une hospitalisation. Dans ce contexte, la seule constatation d'un épanchement péritonéal n'est pas une indication chirurgicale. La patiente pourra être surveillée cliniquement et par des dosages répétés de l'hématocrite et de l'hémoglobine(7). Le risque de rupture tubaire constitue la limite la plus importante pour le traitement médical, et qui persiste pendant toute la durée du traitement par MTX. La rupture peut survenir à des taux sériques d'hCG compris entre 10 UI/l et 189 720 UI/l (7). 11% des GEU rompues ont des taux d'hCG inférieurs à 100 UI/l.

La rupture peut survenir de quelques heures jusqu'à trois mois après le traitement parMTX(7).

Dans la série de Heard (7), 7 des 11 ruptures sont survenues lors de la décroissance des b-hCG.

Sur une série de 234 ruptures tubaires, Saxon a montré qu'aucun élément d'anamnèse, clinique biologique ou échographique ne permettait d'isoler toutes les patientes à risque de rupture. Les critères utilisés sont mal définis. Ainsi, l'épanchement péritonéal est une variable binaire (oui/non), alors qu'il est aujourd'hui démontré que ce n'est pas son existence qui a une valeur diagnostique mais son volume. Dans une série de GEU (7), 94 % des patientes sans rupture tubaire avaient un épanchement péritonéal. Toutes les patientes traitées par MTX doivent bénéficier d'une information sur les signes de la rupture tubaire qui doivent les emmener à consulter en urgence.

- **La surveillance biologique** : est centrée sur des dosages réguliers de βhCG plasmatiques avec des schémas très voisins selon les équipes (43) :

- à J2, J4, J6 puis toutes les semaines jusqu'à négativation complète ;
- à J2, J5, J10 puis tous les 10 jours jusqu'à négativation complète ;
  - à J1, J4, J7 puis une fois par semaine jusqu'à négativation du dosage.

Le protocole classiquement utilisé est celui de Stovall (43) : dosage du taux sérique de b-HCG à J1, J4 et J7, puis de façon hebdomadaire jusqu'à négativation après injection de dose unique de MTX. La décision d'une deuxième dose de MTX est prise devant l'ascension ou la baisse inférieure à 15% de b-HCG sérique entre J4 et J7 et ou Après injection de MTX, une élévation transitoire des taux plasmatiques d'hCG entre J1 et J4 ou un plateau est observée dans 86 % des cas pour Stovall et Ling (43).

Une étude de Fernandez (74), sur la pharmacocinétique de l'évolution des hCG a permis de surveiller à bon escient les patientes. Il est important d'observer que durant la première semaine, le taux d'hCG augmente. Cette ascension est due à l'accélération initiale du métabolisme de l'hCG par le méthotrexate et à la destruction cellulaire trophoblastique majorant le relargage systémique de l'hCG (94), pour ne revenir à la valeur initiale que vers le huitième jour (94).

La connaissance de cette cinétique évite ainsi des interventions excessives lors de la première semaine sur le seul critère de non décroissance du taux d'hCG (94).

L'échec du traitement dose-unique était défini par le besoin d'un traitement chirurgical ou le recours à une deuxième ou troisième injection de MTX. Lorsque le taux d'hCG n'évolue pas de façon habituelle, une deuxième injection, intramusculaire, de méthotrexate peut être indiquée si l'état général de la patiente le permet, sinon le traitement chirurgical est alors pratiqué.

Pour Stovall (43), la deuxième injection de méthotrexate est décidée lorsque le taux d'hCG augmente ou accuse une baisse inférieure à 15 % entre J4 et J7. Cette

deuxième injection est également envisagée lorsque le taux d'hCG reste en plateau au cours des dosages hebdomadaires.

Bottin et al (73) a mené une étude rétrospective sur 91 cas de GEU traités par MTX, mettant en évidence qu'une décroissance du taux de b-HCG d'au moins 20% entre J1 et J4 avait une valeur prédictive positive de 97% de réussite du traitement, la sensibilité de ce test était de 60% et sa spécificité de 92%.

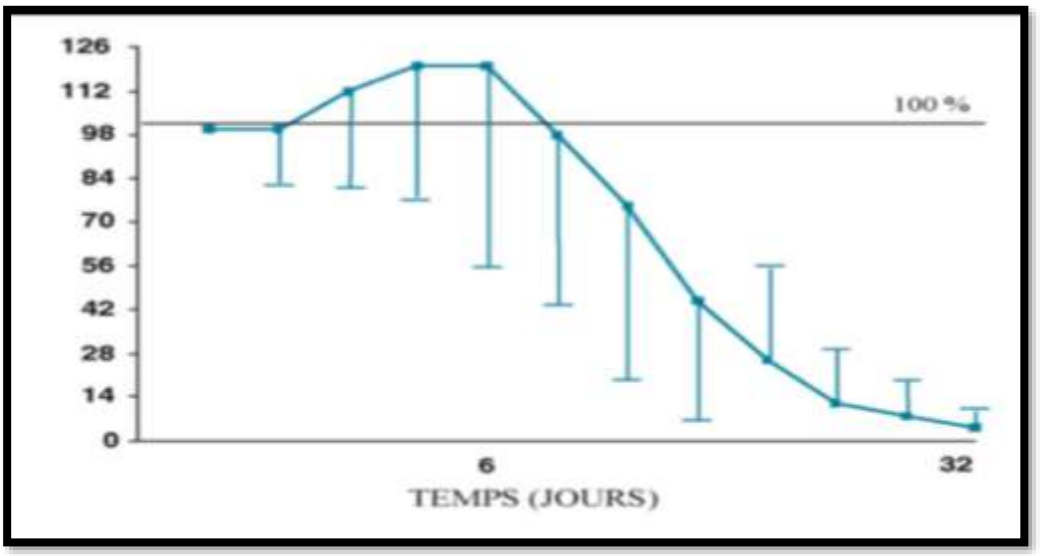


Figure N° 2 : Evolution du taux plasmatique de b-HCG après traitement par MTX (94) :

Dans cette étude (Bottin et al)(73) 29 patientes(31,8%) avaient une baisse de b-HCG entre J1 et J4 supérieure à 20%, la conduite était de refaire le dosage de b-HCG chaque mois jusqu'à négativation, entrainant ainsi une diminution des couts de santé et un suivi moins contraignant pour les patientes avec une valeur prédictive de réussite du traitement de 100%, Le praticien peut les rassurer car le risque de recourir a` un traitement chirurgical ou a` de nouvelles injections est très faible dans ce cas.

D'autre part, 62 patientes ont eu une augmentation ou une chute inférieure à 20% entre J1 et J4 avec un contrôle à J7 et suivi classique. Ce protocole de surveillance en pratique a été appliqué chez toutes les patientes dans l'objectif d'éviter une surveillance trop contraignante pour des patientes à risque moindre d'échec du traitement tout en suivant de façon rapprochée les autres patientes afin d'éviter une

rupture tubaire. Mais ces résultats nécessitent une confrontation avec d'autres études pour les confirmer (73).

Une autre analyse rétrospective récente (75) a démontré que le niveau de β- HCG de J7 était meilleur que celui du J4 comme facteur prédictif de la nécessité d'une dose supplémentaire de MTX. Ceci en se basant sur certains arguments tels le fait que l'élévation transitoire de β-HCG à J4 peut être prise à tort pour une forte suspicion d'échec thérapeutique, et la décision de gestion du médecin n'est pas prise jusqu'à J7.

La performance de ce nouveau protocole de surveillance alternative sans dosage de b-HCG à J4 a été comparée à celle du protocole de Stovall pour prédire la nécessité d'une seconde dose de méthotrexate.

Quand la baisse du taux de β-HCG de J1 à J7 est $\leq$ 50% une dose supplémentaire de MTX est nécessaire, avec une sensibilité de 100%, spécificité 92% (75).

En utilisant ce protocole alternatif particulier, aucune des patientes nécessitant un traitement supplémentaire par le MTX par le protocole traditionnel aurait été manqué et une patiente sur 20 recevrait une dose supplémentaire de MTX par rapport au protocole traditionnel (75).

Ainsi, il est possible d'établir un nouveau modèle de surveillance, qui évite l'évaluation clinique et le dosage de β-HCG sérique à J4, tant que les patientes sont cliniquement stables, et permet non seulement d'être plus efficace en termes de coût et de commodité, mais aussi d'éviter l'anxiété tant pour les patientes que pour les médecins. Ces résultats nécessitent une confirmation par d'autres études (75).

La durée moyenne de suivi est de 30 jours dans la plupart des séries et pouvant aller de 7 à 120 jours avant la négativation des hCG.

Le délai moyen de négativation du taux sérique de B-HCG dans notre série est de 17 jours, et 71% des patientes ont négativé le taux de B-HCG dans moins de trois semaines.

- **La surveillance échographique** : Une surveillance échographique n'est pas réalisée de façon systématique par la majorité des auteurs. En revanche, elle s'impose en cas de survenue d'une complication dans le suivi. La masse échographique peut parfois persister au-delà de la négativation des hCG avec un risque potentiel de rupture à hCG indétectables (74). Certains auteurs ont effectué des contrôles échographiques itératifs après traitement médical de la GEU et n'ont pas trouvé de corrélation entre la baisse des taux d'hCG et l'image observée. C'est pourquoi, en dehors de l'apparition ou d'une majoration franche des algies pelviennes, le contrôle régulier échographique n'est pas indiqué(43).
- **Surveillance des effets secondaires du traitement** : La surveillance post-thérapeutique consiste non seulement à évaluer l'efficacité du traitement médical mais également à guetter ses effets secondaires notamment les effets indésirables du méthotrexate.

Le MTX est un agent potentiellement toxique qui peut entraîner des accidents graves :

- Myélotoxicité touchant les trois lignées (thrombopénie, anémie, leucopénie),
- Hépatotoxicité,
- Atteinte pulmonaire à type de fibrose pulmonaire.

Dans une série de 51 femmes traitées par quatre injections de MTX, Hajenius a constaté deux effets secondaires graves : un syndrome de Stevens-Johnson (toxidermie) et une colite avec diarrhées sanglantes fébriles (7). Deux cas de myélotoxicité graves ont été rapportés dans la littérature, ainsi que deux cas de pneumopathie (7). Un cas d'aplasie grave a été observé à l'hôpital Bichat avec agranulocytose, thrombopénie, et anémie après administration de 200 mg de MTX nécessitant un séjour en réanimation.

Des effets mineurs peuvent exister également : atteinte des muqueuses buccales et gastriques, photosensibilité comme dans la série de Hajenius (7) où 61 % des femmes ont présenté un effet secondaire mineur : conjonctivite (35 %), nausées ou vomissements (25 %), stomatite (24 %), diarrhées (12 %), cytolyse hépatique (6 %) et cystite (4 %).

Ces cas permettent de rappeler l'importance du bilan préthérapeutique qui doit systématiquement comprendre un interrogatoire avec recherche d'une maladie immunosuppressive, une numération formule plaquette, un bilan hépatique.

Les effets secondaires sont moins importants après injection unique qu'après injection multiple. La supplémentation en acide folinique après injection multiple de MTX permet de limiter ces effets secondaires.

Le recours à un traitement médical de la GEU impose aussi une surveillance à long terme. En effet, Zullo et al (7) ont décrit 3 cas de complications (un hématosalpinx et deux hématocèles) d'un traitement par injection systémique de MTX qui se sont révélés 3 à 5 mois après la normalisation du dosage de βhCG (7).

Ces trois cas démontrent la possibilité de complications silencieuses à long terme associées au traitement au MTX, Zullo et al recommande ainsi, un contrôle échographique précoce après le traitement au MTX, même lorsque la baisse des taux sériques de hCG suggère une résolution réussie(7).

Dans notre série, sur le plan clinique nos patientes n'ont pas présenté d'effets liés au MTX, à part quelques troubles digestifs faits de nausées et vomissements. Aucun suivi biologique à la recherche d'effets secondaires du MTX n'a été rapporté.

VI. Synthèse des facteurs prédictifs de succès du traitement médical de la GEU :

Le traitement médical constitue une alternative intéressante à la chirurgie dans la gestion des GEU non compliquées, limité d'une part par le risque d'échec et d'autre part par le suivi prolongé.

Dans la littérature, le taux de succès du traitement médical de GEU par méthotrexate a varié entre 70% pour Sagiv et al en 2012 à 94,2% pour Stovall et Ling en 1993 (76).

Une étude rétrospective de Bonin et al (76), menée sur une grande série de 472 patientes présentant une GEU. Les patientes ont été traitées par MTX, avec un taux de succès global de 78,5%.

Ces résultats concordent avec ceux d'autres études où des protocoles similaires à dose unique ont été utilisés : Entre 2011 et 2014, Rabischong et al (76), Sagiv et al (76), Skubisz et al (76) et Helmy et al (76) ont rapporté des taux de succès de respectivement 75,4% dans une série de 419 patientes, 70% dans 238 patientes, 71% dans 206 patientes et 81,8% dans 198 patientes.

La littérature présente un certain nombre de facteurs prédictifs de succès du traitement médical de GEU à base de méthotrexate, dont le plus important est le taux pré-thérapeutique de b-HCG.

Tableau N°2 : Taux de réussite du traitement de GEU par MTX selon la littérature (06)

Auteur	Année	Nombre de cas	Taux de succès(%)
Stovall et al	1993	120	94.2
Corsan et al	1995	44	75
Stika et al	1996	60	78
Sowter et al	2001	34	85
Nazac et al	2003	137	67.1
Rabischong et al	2010	419	75.4
Cohen et al	2014	238	87
Notre série	2022	77	93.5

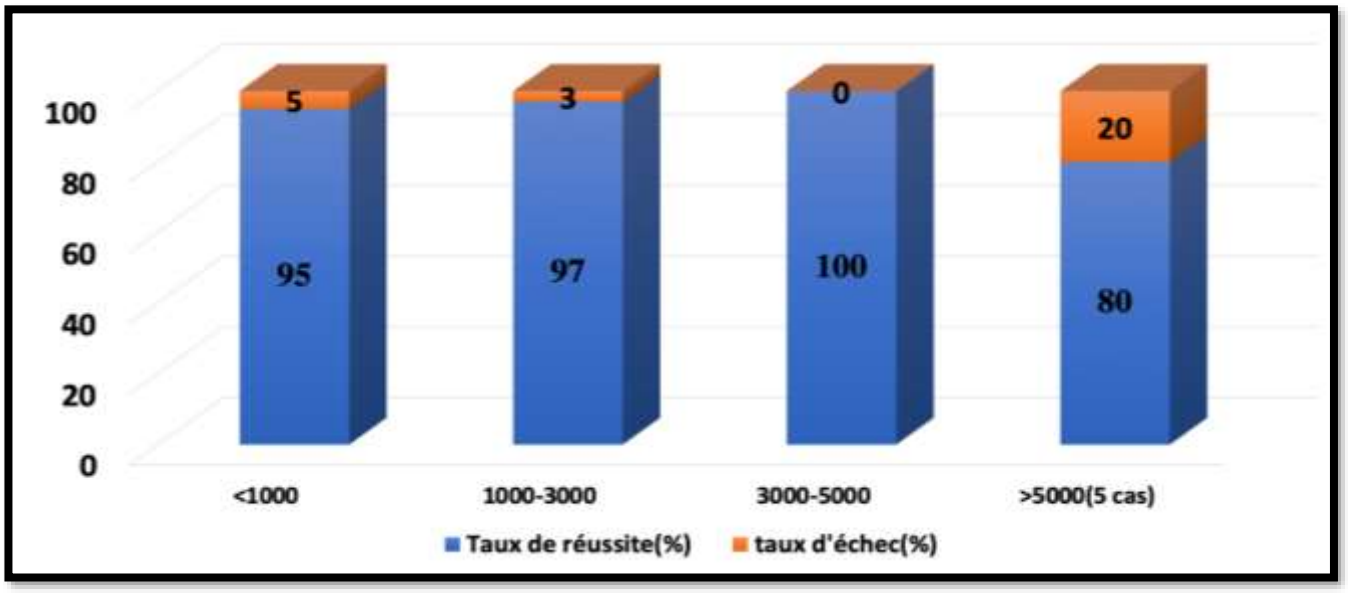
A. Taux pré-thérapeutique de B-HCG :

Le taux préthérapeutique d'hCG est un prédicteur connu du succès du traitement par méthotrexate, mais les seuils indiqués dans la littérature varient de 1000 UI / l à 5000 UI / l. Différentes études, Ont suggéré différents seuils pré-thérapeutiques de b-HCG au-dessus desquels le traitement au MTX pourrait s'avérer moins efficace.

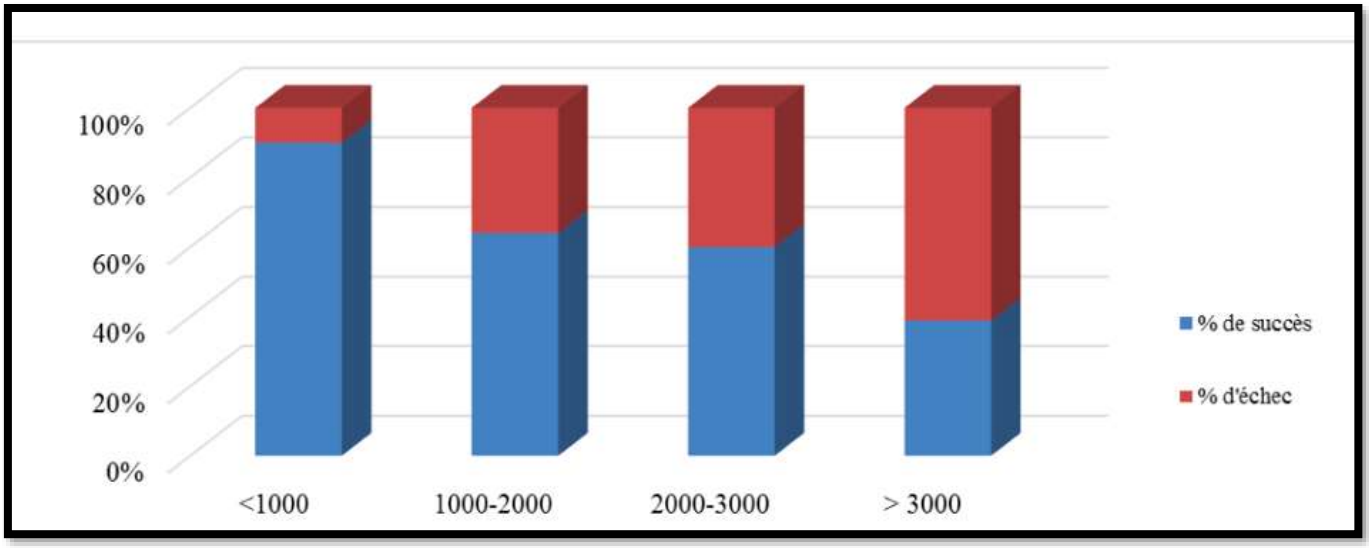
Tableau N° 3 : Valeurs seuil de β-hCG suggérées par les différentes études publiées dans la littérature (06) :

Auteur	Année	Nombre de cas	Seuil de b-HCG (UI/L)
Corsan et al	1995	44	1500
Stika et al	1996	50	5000
Tawfiq et al	2000	60	4000
Gamzu et al	2002	50	4000
Nazac et al	2003	70	1000
Menon et al	2007	503	5000
Rabischong et al	2010	419	1300
Sagiv et al	2011	263	2000

L'évaluation de la valeur pronostique du niveau de hCG à J0 dans l'étude de Bonin (76), a permis d'identifier un seuil de 1000 UI / l, avec une sensibilité et une spécificité de 70%. Les valeurs initiales de hCG <1000 UI / l étaient associées à un taux de réussite de 90%. Une relation inversement proportionnelle a été observée entre le taux de succès du traitement médical et les taux initiaux d'hCG, le premier diminuant au fur et à mesure que ce dernier augmentait (76).



Graphique 11 : Taux (%) de succès de traitement par MTX selon le taux pré-thérapeutique de b-HCG dans notre série(UI/L)



Graphique 12: Taux de succès de traitement/MTX selon le taux pré-thérapeutique de b-HCG (UI/L) (76)

Dans une autre étude de Stika et al, 50 patientes ont été traitées avec une dose unique de MTX. Il a conclu que les cas avec un taux sérique initial de Beta HCG> 5000mIU / ml avaient une plus grande probabilité de recevoir des doses supplémentaires de MTX ou de recours à une intervention chirurgicale. Le taux de succès était à 84,6% avec des injections répétées de MTX (77).

Geum Joon Cho et al, dans leur étude menée sur 126 patientes coréennes ont révélé un taux de réussite de 96% lorsque le taux de b-hCG est inférieur à 6 000 UI / ml et de 58% lorsque b-hCG est supérieur à 6000 UI / ml, concluant ainsi que ce niveau initial de Beta HCG était le seul prédicteur de succès pour les injections répétées, en particulier dans les cas avec Beta HCG initial <6000mIU / ml (77).

Comme ils sont disponibles tôt dans la gestion et faciles à interpréter, les niveaux d'hCG de J4 et J7 conservent leur intérêt en tant que facteurs prédictifs de l'efficacité du méthotrexate. Les réductions des taux d'hCG entre J0 et J4 et entre J0 et J7 ont été des facteurs prédictifs dans plusieurs études (76), mais la réduction de l'hCG de J0 à J4 est particulièrement intéressante car elle offre une valeur pronostique précoce et permet une surveillance plus légère des patientes susceptibles d'avoir de bons résultats ou une seconde injection plus rapide pour les patientes qui en ont besoin (76).

Monika Skubisz et al, dans leur étude menée sur 206 patientes écossaises entre 2006-2011, ont vérifié qu'une baisse du taux sérique de b-HCG entre J0 et J4 après l'injection de MTX constitue un indice précoce de la probabilité de succès du traitement (77).

B. Le taux de progestéronémie :

La valeur prédictive de la progestérone sanguine a reçu peu d'attention dans la littérature. Nazac et al et Lipscomb et al ont rapporté qu'elle n'avait pas de rôle prédictif significatif (76). Cependant, Corsan et al ont montré, bien que dans une petite série de 44 patientes, que les patientes avec progestérone sanguine> 7 ng / ml avaient un

risque significativement plus élevé d'échec au méthotrexate (76). Ce constat a été confirmé par l'étude de Bonin (76), considérant le taux préthérapeutique de progestérone sanguin comme facteur statistiquement significatif pour prédire le résultat du traitement au méthotrexate, vu que le taux d'échec du traitement était significativement plus élevé lorsque la progestérone était supérieure à 5 ng / ml.

Dans la même étude, il a été démontré également que pour un score Fernandez de 10 ou moins, le seuil de réussite était de 80%.

C. La taille de la masse annexielle :

Selon Bonin et al, l'hématosalpinx au moment du diagnostic était aussi un facteur prédictif de l'échec du traitement par le méthotrexate. La taille des masses latéro-utérines visibles sur l'échographie augmentait, de même que les taux d'échec, mais cette association n'était pas statistiquement significative (76).

Karnchana Srivichai MD et al, (77) dans leur étude menée sur 106 patientes thaïlandaises avec une grossesse extra-utérine ont trouvé que dans tous les cas échoués la taille de masse annexielle était supérieure à 3,5 cm de diamètre. Lipscomb et al, ont trouvé un taux de réussite de 90% chez les patientes ayant une taille de masse ectopique entre 3,5 et 4 cm et un taux de réussite de 93% chez ceux ayant des masses inférieures à 3,5 cm. Dans une autre étude incluant des patientes traitées par MTX pour GEU, un taux de succès de 96,6% a été retrouvé lorsque la taille de la masse annexielle était inférieure à 3 cm (77).

D. L'activité cardiaque :

La présence d'activité cardiaque fœtale est considérée comme une contre-indication relative au traitement par le MTX. La plupart des études rapportent une augmentation du taux d'échec lorsque l'activité cardiaque fœtale était présente (77).Ce facteur ne pouvait pas être évalué dans notre étude, car la présence de l'activité cardiaque embryonnaire était un critère d'exclusion.

A partir des résultats de ces différentes études on conclue ainsi que le taux préthérapeutique de b-HCG constitue le meilleur facteur pronostique pour prédire le succès de traitement des GEU par MTX, avec des seuils qui varient selon les auteurs. D'autres études considèrent également le taux de progestéronémie, la taille de la masse annexielle, l'absence d'épanchement péritonéal et d'activité cardiaque comme des prédicteurs du succès du traitement par le MTX.

Dans notre série le taux moyen de b-HCG initial était de 1389 UI/ml, la taille moyenne des MLU est de 2,8cm, l'activité cardiaque était négative chez toutes les patientes avec un taux de succès global de 93.5%, ce taux élevé dans notre étude peut être expliqué par la sélection restreinte des cas, selon des indications strictes prenant en considération les paramètres cliniques, biologiques et échographiques de nos patientes.

Toutes les patientes ont reçu une injection de MTX en IM. huit patientes avaient nécessité une injection supplémentaire de MTX en IM car la dégression de b-HCG n'était pas satisfaisante avec une évolution favorable par la suite. Cinq patientes ont été opérées vu l'aggravation clinique et biologique de la cinétique de B-HCG qui avait objectivé une ascension avec également apparition d'un épanchement péritonéal à l'échographie pour ceratines patientes d'où la réalisation d'une salpingectomie pour deux patientes et un traitement conservateur pour les trois autres patientes.

Dans notre série, 5 patientes avaient un taux de BHCG initial supérieur à 5000UI/L , un seul cas d'échec a été dans cette catégorie, alors que les autres ont bien évolué après une seule dose de MTX.

On conclue ainsi que dans des cas bien choisis, la prise en charge médicale de la grossesse extra-utérine à base de MTX est très efficace. En même temps, il ne faut pas sous-estimer l'importance d'une vigilance et d'une surveillance soignées, car le risque de rupture persiste jusqu'à négativation du taux de b-HCG, même après administration du MTX.

VII. Comparaison du traitement médical VS traitement cœlioscopique conservateur :

Hajenius (21) a réalisé une étude prospective contrôlée et randomisée comparant le schéma MTX multidoses et la salpingotomie cœlioscopique. Le taux de succès du traitement médical était de 86 % (succès = chirurgie non nécessaire), et le taux de succès de la cœlioscopie était de 80 % (succès = MTX non nécessaire). Le taux de perméabilité tubaire après la GEU était de 55 % dans le groupe MTX et de 59 % dans le groupe salpingotomie. Les taux de GIU étaient, à 18 mois, de 36 et 43 % respectivement pour le bras MTX et le bras cœlioscopie (7).

Dans cette étude, le traumatisme chirurgical ne semble pas avoir un effet plus délétère que le traitement médical. Cette dernière affirmation confirme le travail de Tolaymat (78) pour lequel la perméabilité tubaire homolatérale est de 81 % après MTX et 72 % après salpingotomie. Fernandez a réalisé une étude randomisée qui compare le MTX par injection in situ échoguidée ou intramusculaire et la cœlioscopie, le taux de succès est identique dans les deux groupes (50). De sa part Sowter a réalisé une étude randomisée, prospective, multicentrique, incluant 218 femmes. Le traitement par MTX à dose unique s'est révélé moins efficace que la salpingotomie par cœlioscopie (11). Les conclusions de Sowter ont été retrouvées dans d'autres études (79).

Nieuwkerk (80) a comparé l'impact de ces deux traitements sur la qualité de vie des patientes. Pendant les 16 premières semaines, le traitement par MTX est moins

bien toléré au niveau physique et psychique que le traitement cœlioscopique. Cette notion doit être connue et expliquée à la patiente avant de choisir le traitement.

Enfin, le traitement par méthotrexate est significativement moins onéreux que la cœlioscopie (7). Une étude de Yao et al (43) a comparé le traitement médical par MTX et le traitement cœlioscopique. Pour 80 patientes, réparties en 2 groupes de taille égale et avec un taux de succès du traitement médical de 90 %, le coût du traitement médical est significativement inférieur au coût de la cœlioscopie. Une autre étude récente de Hidlebaugh et O'Mara (43) a comparé le coût d'un traitement par laparotomie, par cœlioscopie et par MTX en dose unique par voie intramusculaire. Le traitement médical s'est avéré moins coûteux que le traitement chirurgical par laparotomie ou cœlioscopie.

VIII. Les complications du traitement médical de la GEU :

Les complications du traitement médical de la GEU peuvent être :

- **Vitales** :La principale complication à redouter devant de GEU traitée médicalement, est la rupture tubaire. Cette complication pouvant engager le pronostic vital de la patiente. Le risque de rupture persiste jusqu'à négativation du taux sérique de b-HCG.

La mortalité à la suite d'une GEU est exceptionnelle dans les pays développés, vu l'accès rapide des femmes au système de soins, représentant 4,9% des décès maternels.

Dans notre série on n'a déploré aucun cas de décès, pourtant on a noté un cas d'échec de traitement médical avec recours à une salpingectomie.

- **Infectieuses** : Septicémie, Péritonite, elles sont causées par l'infection ovulaire.
- **Les conséquences psychologiques** : Elles peuvent être importantes, la GEU est vécue comme un événement traumatique, avec le sentiment d'une disponibilité insuffisante du corps médical au moment de la GEU, et la peur des douleurs ressenties.
- **Les effets secondaires du traitement médical** : notamment par méthotrexate : Les effets indésirables sont présents dans 61 % des cas dans le schéma thérapeutique à 4 injections, et dans 24 % à 0 % dans le schéma à 1 injection.

Les complications du traitement par méthotrexate sont dose-dépendantes. Il s'agit de : stomatites, colites, cytopénies, perturbations du bilan hépatique. Une exacerbation transitoire des douleurs la première semaine est fréquente, 8 % à 59 % des cas, et doit être distinguée du syndrome fissuraire. Dans l'essai de Sowter et al, 24% des patientes traitées par méthotrexate ont dû être hospitalisées pour douleurs lors du suivi. La moitié (12 %) a été opérée, l'autre moitié a évolué favorablement spontanément (47).

IX. Pronostic et devenir obstétrical après GEU :

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

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

Bouyer et al (16) ont publié en 2003 des résultats concernant la fertilité des patientes après traitement d'une GEU tubaire. Ils montrent que dans un groupe de 1626 femmes ayant eu une GEU entre 1992 et 2000, 741 étaient désireuses d'une nouvelle grossesse et que parmi elle, 578 ont obtenu cette grossesse. Les traitements de la GEU tubaire avaient été un traitement radical (salpingectomie), un traitement chirurgical conservateur (salpingotomie) ou un traitement médical (une injection IM de méthotrexate). Le risque relatif d'obtenir une grossesse intra-utérine était de 0,8 après traitement chirurgical radical, de 1 après traitement chirurgical conservateur et de 1 après traitement médical par méthotrexate.

Bennetot et al (16) ont publié en 2012 la suite de l'analyse du registre d'Auvergne avec des résultats sur la fertilité à 2 ans du traitement pour GEU chez 1064 femmes. Ils observent un taux de traitement chirurgical conservateur de 61 % et un taux de traitement médical par méthotrexate de 11 %. Les taux de grossesse à 2 ans étaient de 76 % dans les deux groupes sans différence significative.

Un essai randomisé évaluant la fertilité après traitement de la GEU tubaire comme critère principal est l'essai multicentrique (17centres entre 2005 et 2009) Demeter publié par Fernandez et al en 2013. La randomisation se faisait entre Méthotrexate versus salpingotomie + méthotrexate. Les résultats à 2 ans montrent un taux de

grossesse intra-utérine de 67% et une récidive de grossesse extra-utérine de 12% après traitement médical. Sans qu'il y ait de différence significative ni pour la récidive des GEU ni pour la fertilité spontanée quel que soit le traitement (16).

De leur part Bonin et al (76) ont étudié la fertilité après un traitement médical pour grossesse extra-utérine et ont trouvé un taux de 80,7% de GIU et de 13,2% pour la récidive de grossesse extra-utérine. Ces résultats étaient tout à fait en accord avec ceux de l'étude DEMETER (76).

Stovall (81) a successivement étudié l'effet du méthotrexate (MTX) par voie systémique sur plusieurs jours en cas de GEU non rompue. Dans un premier temps, 100 patientes ont été traitées par MTX à doses multiples et acide folique jusqu'à ce que les b-hCG diminuent de 15 %. Cinquante-huit patientes ont bénéficié d'une hystérosalpingographie 12 semaines après, avec une perméabilité tubaire retrouvée dans 84,5 % des cas, et 37 grossesses (39 %) dont 89 % intra-utérines. Puis, 2 ans après, ils reprennent un traitement médical en IM mais à dose unique de MTX où ils ont inclus 120 patientes. Ils ont retrouvé 82,3 % d'hystérosalpingographie normale 12 semaines après. Près de 80 % de GIU ont été obtenues chez les patientes désireuses d'un enfant et une moyenne d'obtention de la grossesse était fort rapide : 3,2 ± 1,1 mois (81). Le traitement médical par méthotrexate n'est donc pas délétère sur la fertilité ultérieure en fertilité spontanée.

Ainsi, globalement, le pronostic de la fertilité est plus lié à la patiente elle-même qu'au choix thérapeutique. La rupture de la GEU entraîne surtout un choix thérapeutique univoque mais n'aurait pas de conséquence majeure sur la fertilité par rapport à une GEU non rompue. Ce qui est corroboré par l'absence de différence de taux de grossesse entre traitements radical et conservateur. Ainsi, à la question sur les risques de récidive, les traitements utilisés ne nuisent pas et on préfèrera le traitement médical (4).

Les caractéristiques de la GEU comme sa taille, sa localisation, la notion de rupture tubaire ou le volume initial de l'hémopéritoine ne modifient pas le pronostic de fertilité. En revanche, les antécédents de GEU, de salpingites, de trompes uniques, de chirurgie tubaire, ou l'existence d'adhérences ou de l'altération de la trompe controlatérale modifient profondément le pronostic ultérieur (4).

Pour les patientes sans antécédents, le taux de grossesses intra-utérines est proche de 90 %, alors qu'il n'est que de 30 à 40 % en cas d'antécédents pathologiques. Le taux de récidive est de 5 % sans antécédents et peut atteindre 30 % en cas d'antécédents. Après traitement médical, la fertilité semble équivalente à celle retrouvée après traitement cœlio-conservateur (4).

Au total, l'absence d'antécédent d'infertilité et un âge inférieur à 30 ans sont les éléments prépondérants pour définir les meilleurs facteurs pronostiques après une GEU et cela, quelles que soient les modalités thérapeutiques choisies.

Dans notre série, parmi les 77 patientes traitées, on a noté un échec chez 5 patientes, 42 patientes ont été perdues de vue soit 54% du nombre global. Et seulement 35 patientes ont pu être joignables, ce qui représente 46% du nombre global ; on s'est interrogé sur :

- Le désir éventuel de grossesse après la GEU index.
- Le délai entre la GEU index et la grossesse suivante.
- Le caractère intra ou extra utérin de cette nouvelle grossesse.

20% des patientes n'avait pas de désir de grossesse après la GEU index, qui sont toujours sous contraception orale et 24 patientes ont pu avoir une grossesse intra-utérine après une durée moyenne de contraception de 6 mois, ce qui représente 32% % des cas. On estime alors que presque 32% des malades traitées par MTX ont préservé leur fertilité. Aucun cas de récidive de GEU n'a été noté. Et aucune patiente n'a bénéficié d'une hystérosalpingographie au décours de la GEU afin d'évaluer la perméabilité tubaire.

CONCLUSION

La GEU est l'une des principales causes de mortalité maternelle, représentant 4,9% des décès maternels dans les pays développés.

Le diagnostic est devenu plus précoce grâce au dosage du ß-HCG et à l'échographie endovaginale parfois avant l'apparition des signes cliniques. Ce dépistage a totalement modifié la prise en charge de la GEU dans nos sociétés : d'une urgence chirurgicale, la GEU est devenue, dans certains cas, une affection médicale.

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

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

Il y a des cas qui se résolvent avec une dose unique de MTX mais d'autres nécessitent une dose supplémentaire. Dans certains cas, une rupture tubaire survient après le MTX, le risque étant de 7 à 14%, et il arrive que des cas ne répondent pas à une dose unique ou multiple de MTX et nécessitant une intervention chirurgicale.

Un tel traitement nécessite une surveillance médicale rigoureuse et une bonne compliance de la patiente. L'intérêt économique de ce traitement a été prouvé par plusieurs auteurs renforçant sa place dans l'arsenal thérapeutique de la GEU.

Plusieurs études ont été menées afin d'analyser la fertilité après GEU et qui ont montré des résultats comparables quelle que soit la modalité thérapeutique employée, et ont prouvé que le pronostic obstétrical après la GEU est plutôt lié à la patiente elle-même et non pas au type de traitement utilisé.

Les principaux facteurs pronostiques permettant de prédire la réussite du traitement médical, sont représentés par le taux préthérapeutique de B-HCG, la taille de l'hématosalpinx, l'épanchement péritonéal et l'activité cardiaque.

A travers la revue de la littérature et notre série, nous avons noté une réussite de 85% par administration d'une seule dose de MTX, et seulement huit patientes ont nécessité une dose supplémentaire. Ces résultats très satisfaisants sont limités par les indications restreintes basées sur la taille de l'hématosalpinx, taux initial de b-HCG et absence de l'activité cardiaque.

Dans notre série 24 patientes ont pu avoir une grossesse intra- utérine après une durée moyenne de contraception de 6 mois, ce qui représente 32% % des cas. On estime alors que presque 32% des malades traitées par MTX ont préservé leur fertilité. Aucun cas de récidive de GEU n'a été observé.

Nous proposons à la lumière des résultats de ce travail, d'élargir les indications du traitement médical en matière de grossesse extra-utérine dans notre formation. Qui restent restreintes et prudentes, afin de mieux étudier et élucider les facteurs pronostiques de cette procédure thérapeutique qui prend de plus en plus sa place dans l'arsenal thérapeutique de la GEU.

RESUMES

RÉSUMÉ

La GEU correspond à l'implantation de l'œuf en dehors de la cavité utérine, elle constitue l'urgence gynécologique par excellence, pouvant mettre en jeu le pronostic vital mais aussi obstétrical des patientes. Le diagnostic repose sur le trépied clinique, biologique et échographique.

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

Nous avons mené une étude rétrospective à propos de 77 cas de grossesse extra-utérine traitées par méthotrexate, colligés au sein du service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de FES, durant une période de 13 ans qui s'étend de janvier 2009 à décembre 2022, et nous avons conclu que :

La GEU reste une affection relativement fréquente chez nous avec un taux de 1,09%. L'âge moyen de nos patientes traitées par MTX était de 29 ans, avec un pic de fréquence qui se situe dans les tranches d'âge entre 26 et 35 ans, représentant 48% de nos patientes. Notre échantillon est caractérisé par une faible parité, avec 37 % de nullipares, 34% de primipares et 29% de multipares.

Les facteurs de risques les plus fréquents dans notre série étaient: la contraception orale retrouvée dans 45% des cas, ATCD de fausse couche rencontré chez 23% des patientes et l'ATCD de chirurgie abdomino-pelvienne type césarienne retrouvée chez 15% de nos patientes. Cependant aucune de nos patientes ne présentait d'ATCD de GEU.

Sur le plan clinique, la triade fonctionnelle classique a été retrouvée chez 32% des cas. Les signes les plus fréquemment retrouvés à l'examen clinique étaient représentés par la sensibilité abdominale chez 87% des cas, les métrorragies ont été

objectivées chez 81% des patientes, alors que la masse LU n'a été retrouvée chez aucune patiente de même que le cri de douglas.

Sur le plan para-clinique, le dosage des β-hCG a été pratiqué chez toutes nos patientes, il a été < 1000 UI/l dans 57 % des cas, sa valeur initiale moyenne dans notre série était de 1389 UI/L. L'échographie a permis d'évoquer le diagnostic en montrant la triade : vacuité utérine, MLU et épanchement dans le Douglas dans 35% des cas.

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

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate par voie parentérale intramusculaire, dont 64 ont bénéficié d'une seule injection soit un taux de 90% et 8 patientes ont reçu 2 injections en IM vu la baisse non satisfaisante de b-HCG. Avec un taux global de réussite du traitement médical estimé à 93.5% et après une seule dose de MTX de 83%.

Cinq cas d'échec ont été observés dans notre étude, chez des patientes dont l'évolution clinique, biologique était défavorable après injection de MTX suscitant la réalisation d'un traitement chirurgical conservateur chez trois patientes et radical chez les deux autres cas. Toutefois aucun décès n'a été déploré dans notre étude.

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

Ce taux élevé de réussite dans notre étude peut être expliqué par la sélection restreinte des cas, selon des indications strictes notamment le taux initial de B-HCG et la taille de la MLU qui sont diminués dans notre série.

Dans notre série 24 patientes ont pu avoir une grossesse intra- utérine après une durée moyenne de contraception de 6 mois, ce qui représente 32%% des cas. On estime alors que presque 32% des malades traitées par MTX ont préservé leur fertilité. Aucun cas de récidive de GEU n'a été observé.

SUMMARY

EP corresponds to the implantation of the egg outside the uterine cavity, it constitutes the gynaecological emergency par excellence, which can jeopardise the vital but also obstetrical prognosis of patients. The diagnosis is based on clinical, biological and ultrasound findings.

Thus, when the diagnosis of EP is made early, both conservative and radical surgery can be avoided in favour of a medical approach that is always conservative and which is increasingly taking its place in the therapeutic arsenal of EPs.

We conducted a retrospective study of 77 cases of ectopic pregnancy treated with methotrexate, collected in the department of obstetrics and gynaecology I of the Hassan II University Hospital in FES, over a 13-year period from January 2009 to December 2022, and we concluded that EP remains a relatively frequent condition in our hospital with a rate of 1.09%.

The average age of our patients treated with MTX was 29 years, with a peak frequency in the 26-35-year age range, representing 48% of our patients. Our sample is characterised by low parity, with 37% nulliparous, 34% primiparous and 29% multiparous.

The most frequent risk factors in our series were: oral contraception found in 45% of cases, previous miscarriage found in 23% of patients and previous abdomino-pelvic surgery such as caesarean section found in 15% of our patients. However, none of our patients had a history of EP.

Clinically, the classic functional triad was found in 32% of cases. The most frequent signs found on clinical examination were abdominal tenderness in 87% of cases, metrorrhagia was observed in 81% of patients, while the LU mass was not found in any patient, nor was the douglas cry.

Para-clinically, the β-hCG level was measured in all our patients, it was < 1000 IU/l in 57% of cases, and its average initial value in our series was 1389 IU/L. Ultrasound evoked the diagnosis by showing the triad: uterine vacuity, MLU and effusion in the Douglas in 35% of cases.

Prior to the administration of MTX, a pre-therapeutic work-up was performed in all patients to eliminate its contraindications, which came back normal.

All patients received medical treatment with parenteral intramuscular methotrexate, of which 64 received a single injection, that is a rate of 90%, and 8 patients received 2 IM injections due to the unsatisfactory decrease in b-HCG. The overall success rate of medical treatment was estimated at 93.5% and after a single dose of MTX at 83%.

Five cases of failure were observed in our study, in patients whose clinical and biological evolution was unfavourable after MTX injection, leading to conservative surgical treatment in three patients and radical treatment in the other two cases. However, there were no deaths in our study.

Monitoring after the start of medical treatment was both clinical, watching for an increase in pelvic pain, which could lead to a fissure syndrome, and biological, thanks to b-HCG kinetics at Day4, Day7 and then on a weekly basis until the b-HCG level became negative. The average time to negativation in our study was 17 days.

This high success rate in our study can be explained by the restricted selection of cases, according to strict indications notably the initial B-HCG level and the size of the MLU which are decreased in our series.

In our series 24 patients were able to have an intrauterine pregnancy after an average contraceptive duration of 6 months, which represents 32% of the cases. It is therefore estimated that almost 32% of the patients treated with MTX have preserved their fertility. No cases of recurrence of EP were observed.

REFERENCES

[1] Goffinet F, Dreyfus M, Madelenat P. Recommandations pour la pratique clinique: prise en charge de la grossesse extrautérine. CNGOF. Gynécologie Obstétrique et fertilité 2004 ;32 :180-185.

[2] Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. N Engl J Med 2009;361:379-87.

[3] Grossesse extra-utérine, Collège national des gynécologues et obstétriciens français é, université médicale virtuelle francophone.

[4] Gervaise A, Fernandez H. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010 ; 39S, F17-F2

[5] Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Grossesse extra-utérine. EMC - Traité de Médecine Akos 2017;12(2):1-5 [Article 3-1355].

[6] Jennifer Lerouge. Analyse des´echecs de traitement par m´ethotrexate dans la prise en charge des grossesses extra-ut´erines tubaires :´etude r´etrospective au CHU d'Amiens entre mars 2012 et f´evrier 2015. M´edecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01233673>

[7] LOFFREDO.V, TESQUIER.L, PARIS F.X, DEBRUX.J La grossesse extra-utérine. Encycl. Méd. Chir. 1984, 700- A10, 20p.

[8] Traitement medical de la GEU par methotrexate, expérience de la matérnité du CHU d'Amiens à propos de 92 cas, M.DELMAS et al.

[9] Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial, Herv´e Fernandez1,2,3,4,†, Perrine Capmas1,2,4,*,†, Jean Philippe Lucot5, Benoit Resch6, Pierre Panel7 and Jean Bouyer1,4 for the GROG, Human Reproduction, Vol.28, No.5 pp. 1247–1253, 2013 Advanced Access publication on March 12, 2013 doi:10.1093/humrep/det03

[10] Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies, A. NAZAC*, A. GERVAISE*, J. BOUYER†, R. DE TAYRAC*, S. CAPELLA-ALLOUC* and H.FERNANDEZ, Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 181–185 Published online 7 January 2003 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.9

[11] Ramakrishnan K, Scheid DC. Ectopic pregnancy: Forget the “classic presentation” if you want to catch it sooner. The Journal of Family Practice 2006; 55: 388-95.

[12] Mol BW. Serum HCG measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginale sonograophy is inconclusive.FertilSteril 1998;70:972-81.

[13] Ardaens Y, Du Masgenêt B-G, Coquel P. Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique. Diagnostic précoce de la grossesse intra et extra-utérine. 5ème édition ; Masson, pages 487-500.

[14] Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic score to determine inclusion criteria for the non surgical treatment of ectopic pregnancy. Hum Reprod 1991; 6: 995-8

[15] Hallatt J.G. Ectopique pregnancy associated with the intrauterine device: a study of seventy cases. Am J Obstet Gynécol, 1976, 125, 6, 754-758

[16] Decherney A; Kase N. Conservative surgical management of un ruptured ectopic pregnancy. OBSTETRIC GYNECOL, 1979, 54, 4, 451-455.

[17] Utilisation du méthotrexate dans les GEU tubaire, M. Lesavre, S. Curinier, P. Capmas, B. Rabischong H. Fernandez, journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2015) 44, 212—219.

[18] Berger M.J; Taymor M.L. Simultaneous intra-utérine and tubal Pregnancies following ovulation induction.

[19] Deloia JA. Effects of methotrexate on trophoblast proliferation and local immune responses. Hum Reprod 1998;13:10639.

[20] Arnholdt H. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. Virchows Arch B Cell Pathol 1991;60:365-72.

[21] Pisarska MD. Ectopic pregnancy. Lancet 1998;351:1115-20.

[22] Hajenius PJ. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Lancet 1997;350: 774-9.

[23] États des lieux et expertise de l'usage hors AMM du méthotrexate en gynécologie obstétrique : travail du CNGOF Evidencebased evaluation and expertise of methotrexate off label use in gynaecology and obstetrics: Work of the CNGOF ;H. Marret A. Fauconnier, G. DubernardH. Misme L. Lagarce, M. Lesavre H. Fernandez,C. Mimoun, C. Tourette S. Curinier,B. Rabishong A. Agostini; journal de Gyne´cologie Obste´trique et Biologie de la Reproduction (2015) 44, 230—236

[24] Gani M, Baruah D, Alfirevic Z, Emery S. Mifepristone in combi- naison with methotrexate for the medical management of tubal pregnancy: a randomized controlled trial. Hum Reprod 1998;13:1987—90.

[25] Rosenberg P, Chevret S, Camus E, De Tayrac R, Garbin O, Poncheville L. Medical treatment of ectopic pregnan- cies: a randomized clinical trial comparing methotrexate- mifepristone and methotrexate- placebo. Hum Reprod 2003;18: 1802— 8.

[26] Rongières C. Grossesse extra-utérine: pour le traitement conservateur médical.Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2007 ;35 :67-69.

[27] Hahlin M, Bokström H, Lindblom B. Ectopic pregnancy : in vitro effects of prostaglandins on the oviduct and corpus luteum. Fertil Steril, 1987; 47 : 935-940

[28] STOVALL.R.G, UQLIN.F, BUSTER.J Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. Am.J.Obstet.Gynecol 1996, 162(6):165-170.

[29] LEMOINE.J.P, DAGORNE.J.M, PAQUET.M, DUVAL.CL, DEM.J. Etude épidémiologique de la grossesse extrautérine.Rev. Fr.Gynécol.Obstet, 1987, 82,3:175-183

[30] Laatikainen T, Tuomivaara L, Käär K. Comparison of a local injection of hyperosmolar glucose solution with salpingostomy for the conservative treatment of tubal pregnancy. Fertil Steril 1993;60:80

[31] Robertson DE, Smith W, Moye MA, Brinsden PR, Hansen JN, Lewis PM, et al. Reduction of ectopic pregnancy by injection under ultrasound control. Lancet 1987;1:974-5.

[32] Maria B, Chaneac M, Stampf F, Ulmann A. Interruption précoce de la pregnancy par un stéroïde antiprogestérone: la mifepristone (RU 486). J Gynecol Obstet Biol Reprod 1988;17:1089-94

[33] Egger M, Low N, Smith GD, Linblom B, Hermann R screening for chlamydial infection and the risk of ectopic pregnancy in a country in Sweden Med J 1998.

[34] Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1759-6

[35] Attia L, Boudaya F, Kadri MD, Makhlouf T, Ben Temime R, Chachia A, Koubaa A. Traitement coelioscopique de la grossesse extra-utérine à propos de 166 cas. Maghreb Médical 2007 ; 27 : 466-470.

[36] Rupture de grossesse extra-utérine, https://wp.me/p1hB6m-1IJ;

[37] Rabischong B, Tran X, Sleiman AA, Larraín 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;95:401—40

[38] Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human cho- rionic gonadotropin cut-off to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertil Steril 2007;87:481—4.

[39] S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predic- tors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. J Reprod Med 2006;51:87—9

[40] Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cut-off serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2012;116:101—4

[41] Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cut- off value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 2009;92:1203—7.

[42] MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1192—4.

[43] Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, Meyer NL, Bran DF. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose metho- trexate. Am J Obstet Gynecol 2009;200:338e1—4.

[44] CNGOF Président : Professeur M. Tournaire Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – Tome XXI publié le 3.12.1997.

[45] Elito Jr. J, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. Int J Gynaecol Obstet 1999;67:75-9.

[46] Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. Hum Reprod 1991;6:995-

[47] Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. Fertil Steril 2004;81:1221—4.

[48] Canis M, Savary D, Pouly JL, Wattiez A, Mage G. Grossesse extra-utérine : critères de choix du traitement médical ou du traitement chirurgical. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003 ;32 :3S54-3S63.

[49] Conférence nationale des PU-PH en gynécologie obstétrique. Collège national des gynécologues obstétriciens français. Paris : Masson ;2006

[50] Kooi S. A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancies. Obstet Gynecol Surv 1992;47:739-49

[51] Fernandez H. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. Hum Reprod 1998;13:3239-43.

[52] Lipscomb GH. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies NEngl JMed 1999;341:1974-8

[53] Gamzu R, Almog B,LevinY,PauznerD,LessingJB,JaffaA,etal.The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. Hum Reprod 2002;17:2585-7

[54] Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Am J Obstet Gynecol, 1986; 154 : 1299-1306

[55] Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of 115 ectopic pregnancy. Obstet Gynecol, 1991; 77 : 754-7.

[56] Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate : an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol, 1993; 168 : 1759-65

[57] Gervaise A. Conduite à tenir en cas de prise en charge d'une grossesse extra utérine. La revue sage-femme 2003; 3 :21-31

[58] Fernandez H, Benifla JL, Lelaidier C, Baton C, Frydman R. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy : 100 cases treated by primary transvaginal injection under sonographic control. Fertil Steril, 1993; 59 : 773-

[59] Darai E, Sitbon D, Benifla JL, Filippini F, Renolleau C, Panel P, Créquat J, Madelenat P. Grossesse extra- utérine : place du traitement médical. Jobgyn, 1996; 4 : 26-34.

[60] Hoppe DE, Bekkar BE, Nager CW. Single-dose systemic methotrexate for the treatment of persistent ectopic pregnancy after conservative surgery. Obstet Gynecol, 1994; 83 : 51-4.

[61] Cohen DR, Falcone T, Khalife S, Hemmings R. Methotrexate : local versus intramuscular. Fertil Steril, 1996; 65 : 206-7.

[62] Fernandez H. Stratégie thérapeutique - Chapitre 8 : Traitement médical. In : Grossesse extra-utérine, Fernandez H, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1997, 54-9

[63] Alleyassin A,KhademiA,AghahosseiniM,Safd arianL,Badenoosh B, Hamed EA.Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. Fertil Steril 2006;85:1661-6

[64] Kirk E, Condous G, Calster BV, Haider Z, Huffel SV, Timmerman D, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single- dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy). Hum Reprod 2007;22:858-63.

[65] 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;101:778-84.

[66] FloK,Bremnes RM, MaltauJM. Laparoscopic methotrexate treatment of ectopic pregnancy: feasibility,efficacy,safety and intrauterine rates. J Obstet Gynaecol 2000;20:292-6.

[67] American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008.

[68] Hajeniusetal., 2007

[69] Lipscombetal., 2000).

[70] Stovall et al.1991, bulletin de pratique de l'ACOG. Prise en charge médicale de la grossesse tubaire. Numéro 3, décembre 1998. Lignes directrices sur la prise en charge clinique des gynécologues obstétriciens. Collège américain des obstétriciens et gynécologues, 1999).

[71] Barnhart et al.2007.

[72] Alleyassinetal.,2006;Guvendag,Guvenetal.,2010;Hamedetal.,2012;Saadatietal.,2015;Songetal., 2016; Tabatabaii Bafghi et al., 2012)

[73] Prise en charge de la grossesse extra-utérine : les autres ectopies (cervicales et abdominales), D. Riethmuller, L. Courtois, R. Maillet, J.-P. Schaal, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Saint-Jacques, avenue du 8-Mai-1945, 25000 Besançon.

[74] Prognostic value of early hCG changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy , P. Bottin, A. Gnisci, P. Crochet, P. Butzbach, L. Cravello , M. Gamerre, A. Agostini , Gyne´ cologie Obste´ trique & Fertilite´ 42 (2014) 37.

[75] Traitement ambulatoire de la grossesse extra-utérine, A. Gervaise, La Lettre du Gynécologue - n° 301 - avril 2005

[76] Yuxin Dai, Guorui Zhang, Lan Zhu, Jinghe Lang, Zhufeng Liu, Routine B-HCG Monitoring for Single-Dose Methotrexate Treatment in Ectopic Pregnancy, The Journal of Minimally Invasive Gynecology (2017), http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.025.

[77] Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases, Lucie Bonin, Cécile Pedreiro, Stéphanie Moret, Gautier Chene, Pascal Gaucherand,Géry Lamblin, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 208 (2017) 23-30

[78] Predictors of Success of Medical Management of Ectopic Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in United Arab Emirate, POOJA RAJESH VASWANI, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Aug, Vol-8(8): OC04-OC08

[79] Tolaymat LL. Reproductive potential after methotrexate treatment of ectopic gestation in a community hospital. J Reprod Med 1999;44: 335-8.

[80] Lewis-Bliehall C, Rogers RG, Kammerer-Doak DN, Conway SC, AmayaC,ByrnF. Medicalvs.Surgical treatment of ectopic pregnancy. The University of New Mexico's six-year experience. J Reprod Med 2001;46:983-8.

[81] Nieuwkerk PT. Systemic MTX therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part 1. Impact on patients' health related quality of life. Fertil Steril 1998;70:511-7.

[82] Recommandations pour la pratique clinique, Les pertes de grossesse. Élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE 2014