

Prise en charge des grossesses extra-utérines par le méthotrexate à Madagascar

Rabemanantsoa AT¹, Randriamahavonjy R¹, Rabemazava AZLA², Andrianampanalinarivo RH³

1. Service de gynécologie obstétrique CENHOSOA,

2. Service de chirurgie, CHU-JRA,

3. Service de gynécologie obstétrique Befelatanana, CHU Antananarivo Madagascar

Med Trop 2010 ; 70 : 364-366

RÉSUMÉ • L'utilisation du méthotrexate est étudiée de façon rétrospective chez soixante patientes présentant une grossesse extra-utérine au Centre Hospitalier de Soavinandriana à Madagascar de mars 2005 à mars 2008. Le taux de succès est de 80 %.

MOTS-CLÉS • Grossesse extra-utérine. Méthotrexate. Madagascar.

MANAGEMENT OF ECTOPIC PREGNANCY USING METHOTREXATE IN MADAGASCAR

ABSTRACT • The purpose of this retrospective study was to evaluate the use of methotrexate for management of ectopic pregnancy in a series of 64 patients treated at the General Hospital Center in Soavinandriana, Madagascar from March 2005 to March 2008. The success rate was 80%.

KEY WORDS • Ectopic pregnancy. Methotrexate. Madagascar.

La grossesse extra-utérine (GEU) est définie comme l'implantation de l'œuf en dehors de l'utérus. Son incidence est estimée à 2 % des grossesses en France (1) et aux Etats-Unis (2). Elle reste responsable de 10 % de la mortalité maternelle en rapport avec la grossesse, à cause de sa rupture cataclysmique (3). La première publication d'un traitement médical a été celle de Tanaka *et al.* (4). Notre étude a pour objectif d'établir un protocole d'utilisation et de surveillance du méthotrexate (MTX) dans les centres hospitaliers.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les GEU traitées par MTX au Centre Hospitalier de Soavinandriana Madagascar. L'indication du traitement médical par le MTX est basée sur le score de Fernandez (tableau 1) (5).

Les patientes diagnostiquées pour GEU, ayant reçu du MTX en première intention du premier mars 2005 au premier mars 2008 ont été incluses: on compte au total soixante patientes. Les paramètres étudiés sont l'âge, la clinique, l'échographie, le taux de β HCG, le traitement, la surveillance et le pronostic.

Résultats

L'âge moyen des patientes est de 29,37 ans [22-39]; 66,67 % des patientes sont âgées de 25 à 35 ans. 13,33 % de nos patientes ont présenté un malaise à l'entrée. La douleur pelvienne était intense chez 60 % ; modérée chez 26,67 % et absente chez 13,33 % de ces femmes. La moitié d'entre elles ont présenté des

Tableau 1. Score de Fernandez.

	1	2	3
Âge gestationnel (SA)	>7	>6 à <7	<6
Titre des β HCG (mUI/mL)	<1 000	1 000 à 5 000	>5 000
Progestéronémie (ng/mL)	<5	5 à 10	>10
Douleurs abdominales	absentes	provoquées	spontanées
Hématosalpinx (cm)	<1	1 à 3	>3
Hémopéritoine (ml)	0	1 à 100	>100

Un score inférieur à 13 autorise un traitement médical

métrorragies noirâtres de faible abondance. L'âge moyen de grossesse est de six semaines d'aménorrhée et un jour (6 SA 1j). Chez huit patientes (13,33 %), la métrorragie se confond avec les règles rendant ainsi difficile le calcul exact de la durée de l'aménorrhée. Ainsi nous avons eu recours à l'échographie endo-vaginale et à la cinétique des β HCG pour poser le diagnostic. A l'échographie, l'utérus est vide dans la majorité des cas (93,33 %) sauf chez 2 patientes où l'on note une accumulation de caillot intra-utérin et un pseudosac chez 2 patientes. La masse latéro-utérine n'a été trouvée que chez quarante (66,67 %) patientes. Son diamètre moyen est de 1,91 cm [1,4-3]. L'hémopéritoine n'est présent que chez la moitié des femmes. Les GEU étaient toutes en situation tubaire. Le taux moyen initial de l'hormone de grossesse est de 2 742,56 mUI/L [93-7 892]. Trente-six patientes (60 %) posent un problème de diagnostic différentiel avec une fausse couche spontanée précoce ou une grossesse intra-utérine normalement évolutive à la première consultation. Toutes les patientes ont reçu une dose unique de méthotrexate à 1 mg/kg par voie intramusculaire. Une deuxième dose a été indiquée chez quatre (6,67 %) patientes à cause d'une stagnation et d'une réascension du taux de β HCG (tableau 2). Aucun effet secon-

Tableau 2. Résultats thérapeutiques.

Succès	48	80 %
Deuxième dose	4	6,67 %
Reprise cœlioscopique	8	13,33 %

• Correspondance : todisoa81@yahoo.fr

• Article reçu le 22/06/2009, définitivement accepté le 11/06/2010

daire au MTX n'a été retrouvé. Vingt patientes (31,25%) se plaignaient de douleur pelvienne post-injection avec un délai d'apparition variable de 1 à 12 jours. On observait une grossesse un an après le traitement chez seize (26,66%) patientes.

Discussion

Le diagnostic clinique repose sur la présence des signes de grossesse, des métrorragies noirâtres ou sépia, avec douleur spontanée latéralisée. Mais aucun de ces signes n'est spécifique d'une GEU. De plus, 10 à 20% des femmes enceintes présentent ces symptômes anormaux en début de grossesse ; parmi elles 5 à 30% seront effectivement atteintes d'une GEU (6). C'est la cinétique des β HCG et l'échographie endo-vaginale qui permettent de poser le diagnostic précoce. A son stade de début, la GEU peut bénéficier d'un traitement médical avec succès. Une rupture avec saignement actif sera alors l'unique raison d'adopter une cure chirurgicale. Une rupture sans saignement actif peut évoluer comme une plaie de salpingotomie et cicatriser spontanément mais la qualité de la cicatrice ultérieure reste à démontrer. Sur le plan thérapeutique, la méthode expectative existe depuis 1955 (7) avec, un succès dans 73% des cas pour un taux de β HCG <1000mUI/L et 41% pour un taux >1000 UI/L(8). Une longue période d'aménorrhée avec un taux de β HCG faible, l'absence de sac extra-utérin et l'index de résistance élevé sont des facteurs de pronostic favorable. Dans notre étude cette méthode pouvait être discutée chez quatre patientes (6,67%) pour un taux faible (93 à 359 UI/L) et qui décroissait après 48 heures. Le méthotrexate est administré en intramusculaire en dose unique chez toutes nos patientes. Il est simple à réaliser et provoque moins d'effets secondaires. Il est plus économique et offre une meilleure qualité de vie aux patientes. Ses résultats sont proches des protocoles à doses multiples. Un bilan pré-thérapeutique (hématologique, hépatique et rénal) est toujours demandé avant l'administration. Il n'a jamais conduit à récuser une patiente dans notre étude. La surveillance s'effectue en ambulatoire. Le rythme est de J4 puis J7, et ensuite une fois par semaine jusqu'à négativation du taux de β HCG. Elle consiste en un examen clinique à la recherche des effets secondaires du MTX : gastrite, stomatite, alopecie réversible, photosensibilisation, hépatite, immunodépression avec neutropénie et thrombopénie (9, 10) souvent rencontrés en cas de traitement par doses multiples (6) et qui sont régressifs à l'arrêt du traitement (11). Le MTX a été bien toléré par nos patientes. Nous n'avons jamais observé d'effets indésirables. La douleur pelvienne post-thérapeutique est rencontrée chez 33,33% de nos patientes ; elle est de 8 à 59% selon la littérature (12). Elle exprime un avortement tubo-abdominal selon Stovall (13) avec un hématoците stable et une absence de modification échographique ou un remaniement nécrotique de l'hématosalpinx (13, 14). Cependant le diagnostic différentiel avec une rupture secondaire véritable est toujours à écarter. L'échographie n'est pas réalisée de façon systématique et est seulement demandée en cas de douleur secondaire. Il est à noter que la masse latéro-utérine peut persister après négativation du β HCG (15). Le dosage de l'hormone de grossesse durant la surveillance permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique. Le diagnostic précoce avec mise en route du traitement et l'espacement de la surveillance permet de diminuer la fréquentation de l'hôpital offrant ainsi une meilleure qualité de vie aux patientes tout en allégeant le coût du traitement. Dans notre étude, toutes nos patientes ont été traitées par une dose unique de MTX et l'échec est défini par le recours à une deuxième dose ou à une autre stratégie thérapeutique (traitement chirurgical). Le taux de

succès est de 48 sur 60 soit 80% ; une deuxième dose a été nécessaire chez quatre patientes pour une élévation anormale du taux de β HCG. Pour les huit autres cas la coelioscopie a été pratiquée, il existait une rupture secondaire de la trompe et un refus d'une deuxième dose chez trois patientes. Le titre initial de β HCG est le plus intéressant de tous les facteurs prédictifs de réussite, qui passe de plus de 90% pour un titre inférieur à 5000 UI/L, à moins de 70% pour des valeurs supérieures à 15000 UI/L (16). La décroissance des β HCG doit être franche entre le quatrième et septième jour (supérieure à 15%). Dans le cas contraire, une descente anormalement lente incite à des thérapeutiques additionnelles : soit à une deuxième dose de MTX, soit à un traitement chirurgical. Une année après le traitement, seize grossesses (25%) sont survenues dans notre série. Selon la littérature, le taux global de grossesse dans les deux ans qui suivent une GEU est d'environ 60% et le taux de récurrence oscille entre 10 à 30% (6). Mais il est difficile d'interpréter ce résultat du fait de l'incertitude sur le désir ultérieur de grossesse. La fertilité dépend essentiellement de l'âge des patientes, des antécédents d'infertilité et de l'état de la trompe controlatérale ; si elle est altérée, le traitement conservateur doit être privilégié. Cependant, en cas d'antécédent de fécondation *in vitro* (FIV) d'origine tubaire, de chirurgie tubaire homolatérale ou de GEU homolatérale, le traitement chirurgical radical est indiqué. La perméabilité tubaire et la fertilité ne sont pas significativement différentes après les deux traitements. Cependant une étude a montré que le taux de récurrence est plus faible avec le MTX (17). Le coût direct du traitement médical est plus bas et sera encore en baisse si le diagnostic est posé plus précocement avec un espacement de la surveillance. De plus il améliore la qualité de vie de la patiente. Le coût indirect (coût de la perte de revenus pour la patiente et son entourage, coût de la perte d'activités courantes pour les femmes ne travaillant pas, coût des transports) est plus élevé pour le traitement par MTX (12). Toutefois la préférence des patientes se porte sur le MTX du fait du non recours à l'acte chirurgical.

Conclusion

L'utilisation du MTX dans la prise en charge des GEU n'est pas encore bien répandue à Madagascar. Dans notre série et à travers de nombreuses publications, il apparaît que le taux de succès est important. Le traitement médical de référence actuel est le protocole à dose unique. Il est de faible coût et de réalisation facile avec des résultats comparables au traitement chirurgical. Ainsi il serait indispensable dans les régions sous-équipées en moyens chirurgicaux.

références

1. Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, Germain E, Glowaczower E, Fernandez H, et al. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register France. *Hum Reprod* 1994; 9 : 742-5.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy-United States, 1990-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44 : 46-8.
3. No authors listed. ACOG practice bulletin. Medical management of tubal pregnancy. Number 3, December 1998. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65 : 97-103.
4. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate : report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37 : 851-2.

5. Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of pretherapeutic predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991 ; 6 : 995-8.
6. Collectif d'auteurs. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de la grossesse extra-utérine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 supplément n°7: S6-112
7. Lund J. Early ectopic pregnancy; comments of conservative treatment. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1955; 62 : 70-6.
8. Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61: 632-6.
9. Perdu M, Camus E, Rozenberg P, Dano D, Pavard A, Goffinet F, et al. Limites du traitement médical ambulatoire des grossesses extra-utérines par méthotrexate en intramusculaire : étude prospective sur 54 patientes. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26 : 59-65.
10. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1115-20.
11. Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62 : 716-21.
12. Canis M, Savary D, Pouly JL, Watiez A, Mage G. Grossesse extra-utérine : critères de choix du traitement médical ou du traitement chirurgical. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 32 : 54-63.
13. Danoy X, Darbois Y. Traitement des grossesses extra-utérines. *Rev Prat* 2002 ; 52 : 1785-9.
14. Buster JE, Carson SA. Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7 : 168-76.
15. Brown DL, Felker RE, Stovall TG, Emerson DS, Ling FW. Serial endovaginal sonography of ectopic pregnancies treated with methotrexate. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 406-9.
16. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1974-8.
17. Lecuru F, Robin F, Chasset S, Leonard F, Guitti S, Taurrelle R. Direct cost of single dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. Prospective comparison with laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 ; 88 : 1-6.



Vieux au couteau © Michel R