



Journal Homepage: - [www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

## INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/12571

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/12571>



### RESEARCH ARTICLE

#### TRAITEMENT MEDICAL DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE A PROPOS DE 2 CAS

A. Ouzaa, A. Kallali, S. Chater, Z. Tazi, A. Filali, C. Chraïbi, M.H. Alami and R. Bezad

Hôpital Maternité Santé de Reproduction Les orangers -Université mohammed V- Rabat.

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 10 January 2021

Final Accepted: 14 February 2021

Published: March 2021

##### Key words:-

Grossesse Extra-utérine, Méthotrexate,  
Échographie Pelvienne

#### Abstract

Une grossesse extra-utérine est une grossesse implantée en dehors de la cavité utérine (aussi appelée grossesse ectopique). Elle constitue une urgence médico-chirurgicale car elle met en jeu le pronostic vital de la femme à court terme et entrave la fertilité à long terme. Le diagnostic précoce de la GEU est devenu possible grâce à l'association de différents facteurs incluant la connaissance des facteurs de risque, le développement du dosage quantitatif de l'HCG plasmatique d'une part, et de l'échographie d'autre part. Ainsi, quand le diagnostic de GEU est posé précocement, la chirurgie conservatrice ou radicale peut alors être évitée au bénéfice d'une approche médicale toujours conservatrice. Le traitement médical de la grossesse extra-utérine (GEU) par Méthotrexate (MTX) s'est développé et s'est imposé comme une alternative possible au traitement chirurgical laparoscopique dans certaines situations. Nous rapportons le cas de 2 patientes admises dans un tableau de GEU et qui ont bénéficié d'un traitement médical par le Méthotrexate.

Copy Right, IJAR, 2021., All rights reserved.

#### Introduction:-

La grossesse extra-utérine (GEU) est la nidation ectopique de l'œuf en-dehors de la cavité utérine (1), L'implantation peut avoir différentes localisations : tubaire le plus souvent mais parfois extratubaire (interstitielle, cornuale, cervicale, sur cicatrice de césarienne, ovarienne ou abdominale). Elle représente un véritable problème de santé publique, par sa fréquence mais également 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).

Le diagnostic est devenu précoce grâce aux progrès de l'échographie pelvienne (endovaginale), aux dosages biologiques sanguins et surtout l'apport de la coelioscopie. Malgré la rapidité du diagnostic et de la prise en charge, la GEU reste encore une cause importante de séquelles tubo-péritonéales. La prise en charge consiste en l'abstention, le traitement chirurgical conservateur ou radical et le traitement médical. Nous rapportons ici l'observation de 2 patientes admises à l'Hôpital Maternité Santé de Reproduction les Orangers dans un tableau de grossesse extra-utérine et qui ont bénéficié d'un traitement médical par Méthotrexate.

#### Patient Et Observation:-

La 1<sup>ère</sup> patiente est âgée de 27ans, avec des antécédents personnels de tabagisme chronique à raison de 8 cigarettes/j et cannabisme chronique à raison de 5 cigarettes/j depuis 5 ans, Alcoolisme chronique occasionnel pendant 4 ans

Corresponding Author:- A. Ouzaa

Address:- Hôpital Maternité Santé de Reproduction Les orangers -Université mohammed V- Rabat.

arrêté il ya 3mois, aux cycles réguliers, sans moyen contraceptif. C'est une troisième geste deuxième part, avec un enfant vivant par voie basse âgé de 7 ans et une interruption volontaire de grossesse. La grossesse actuelle, se disant à 2mois, la date des dernières règles (DDR) est imprécise. L'évolution clinique a été marquée par la survenue de métrorragies minimales et des douleurs pelviennes depuis 3 semaines, ces dernières se sont arrêtées une semaine avant son admission. L'examen clinique a objectivé une patiente en bon état général, des conjonctives normocolorées, une TA correcte. Un IMC à 30. L'examen gynécologique a objectivé la présence de stigmates de saignement noirâtres. Le toucher vaginal couplé au palper abdominal a objectivé une sensibilité latéro-utérine gauche minimale, pas de perception de masse latéro-utérine. Pas de cri de Douglass au Toucher rectal. Le reste de l'examen clinique était sans particularités. L'échographie pelvienne a objectivé un utérus de taille normale, un endomètre à 6,8mm, les 2 ovaires sont vus et sont de taille et d'échostructure normales, avec présence d'une masse latéro-utérine gauche hétérogène faisant 4\*3,7 cm et pas d'épanchement péritonéal. La patiente a réalisé un dosage sanguin de BHCG le même jour qui était à 94,71 mUI/ml. Nous avons conclu à une GEU gauche. Le score de Fernandez modifié était à 7. La décision thérapeutique était de réaliser un traitement médical, après un bilan pré-thérapeutique qui est revenu normal (NFS, fonction rénale et hépatique). La patiente a bénéficié d'un traitement médical par Méthotrexate : soit 1 seule injection par voie IM de 1mg/Kg. L'évolution clinique après le traitement était favorable. Le contrôle biologique une semaine après l'injection a objectivé une négativation des BHCG soit un taux à 5,9mUI/ml. La patiente a été mise sous contraception orale.

La 2ème patiente est âgée de 31 ans, sans antécédents pathologiques, aux cycles réguliers, sous contraception orale oestro-progestative arrêtée 2mois avant la conception. C'est une primigeste, la grossesse est estimée à 6 semaines d'aménorrhée et 4 jours (selon la DDR). Elle fut admise dans notre formation rapportant des douleurs pelviennes minimales depuis 1 semaine avec des métrorragies noirâtres très minimales depuis 2 jours. L'examen clinique a objectivé une patiente en bon état général, des conjonctives normocolorées, une TA correcte. Un IMC à 28. L'examen gynécologique a objectivé la présence de stigmates de saignement noirâtres. Le toucher vaginal couplé au palper abdominal a objectivé une sensibilité latéro-utérine gauche minimale, pas de perception de masse latéro-utérine. Pas de cri de Douglass au Toucher rectal. Le reste de l'examen clinique était sans particularités. L'échographie pelvienne a objectivé un utérus de taille normale, un endomètre à 4,6mm avec présence d'une image latéro-utérine gauche de 4,4\*3cm avec un épanchement péritonéal minimal de 1,2cm. Le dosage sanguin de BHCG était à 403,3 mUI/ml. On a conclu à une GEU gauche. Le score de Fernandez modifié était à 10. Après la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique qui est revenu normal, La patiente a bénéficié d'un traitement médical par Méthotrexate : 1 seule injection par voie IM de 1mg/Kg. Le contrôle de BHCG plasmatique à J4 post injection était à 331,5mUI/ml à J7 post injection était à 368,2mUI/ml, à J14 à 324,3 mUI/ml, à J18 à 285,3mUI/ml et à J25 à 237,8mUI/ml. L'évolution clinique 1semaine après le traitement était marquée par la survenue de douleurs pelviennes gauches minimales à l'effort. Une échographie de contrôle a été réalisée et qui a objectivé la présence d'une image latéro-utérine gauche hétérogène de 5\*3,1 cm avec un épanchement péritonéal de 2cm.

La patiente a bénéficié d'une salpingectomie gauche par coelioscopie avec des suites post-opératoires favorables. Elle a été mise sous contraception orale.

### **Discussion:-**

La GEU tubaire est localisée dans la trompe de Fallope et représente 93 % des GEU. Elle peut être localisée dans l'isthme (12 %), dans l'ampoule (70 %) ou dans le pavillon (11 %) [4]. Sur le plan épidémiologique, on doit distinguer entre la GEU par échec de reproduction et la GEU par échec de contraception, qui se différencient sur presque tous les points : facteurs de risque, évolution de la fréquence dans le temps, fertilité ultérieure. Il s'agit d'une part des GEU par « échec de contraception », environ 40 % des cas, survenant chez des patientes sous contraception (DIU, implant contraceptif ou contraception estroprogestative), et d'autre part des GEU par « échec de reproduction », environ 60 % des cas, survenues sans contraception avec un désir de grossesse manifeste [5].

Les facteurs de risque de GEU ont été largement étudiés. Pour les GEU par « échec de reproduction », survenant chez des patientes avec désir de grossesse, les principaux facteurs de risque sont l'antécédent d'infection génitale [6] ou de chirurgie tubaire [7], le tabac [6, 7] et l'âge [8].

Pour les GEU par « échec de reproduction », les facteurs de risque semblent être les antécédents de fausse couche spontanée (FCS), de contraception par DIU et de pathologie tubaire, le fait que le DIU soit à la progestérone, sa pose moins d'un mois après la grossesse précédente, la durée de l'utilisation du DIU en place et la consultation pour douleurs pelviennes après la pose. Pour les GEU par « échec de contraception », le DIU est souvent considéré

comme un facteur de risque majeur. En effet, le risque de GEU chez les patientes porteuses d'un DIU est dix fois supérieur à celui des patientes sans contraception dans les études cas-témoins où les témoins sont des femmes enceintes de grossesse intra-utérine (GIU) [9]. Cependant, les patientes utilisant le DIU comme contraception ont un risque moindre de grossesse que les patientes sans contraception, ce qui se traduit aussi par un risque moindre de GEU (1,6 fois moins de risque). Ces résultats apparemment contradictoires reflètent la capacité contraceptive du DIU. En pratique, le DIU prévient mieux les GIU que les GEU (99,5 % versus 95 %). Dans les cas cliniques rapportés, la première patiente avait la notion de tabagisme comme facteur de risque. Le diagnostic repose sur la symptomatologie rapportée, l'examen clinique, l'échographie pelvienne et le dosage de BHCG plasmatique. La GEU doit être évoquée chez toute femme en activité génitale présentant des signes d'appel. Les signes cliniques typiques sont représentés par une aménorrhée, des métrorragies de couleur brune sépia peu abondantes et des algies abdomino-pelviennes qui sont présente dans 90% des cas. Le couple d'examen : B-hCG/échographie endovaginale reste indispensable en cas de suspicion de GEU [10], elle permet un diagnostic précoce et évite fréquemment le recours à la coelioscopie diagnostique et permet aussi de détecter une GEU avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 95 % [11]. Des taux de 10 à plus de 100 000 UI/L sont observés dans les GEU [12].

Le dosage du  $\beta$ HCG plasmatique permet : [13] Le diagnostic de sécrétion trophoblastique, de déterminer l'évolution de la grossesse grâce aux dosages successifs et de vérifier après traitement de GEU l'éventuelle existence d'une rétention trophoblastique. Chez nos patientes, un dosage de BHCG quantitatif a été réalisé avec des taux extrêmes de 94,71 mUI/ml et 403,3 mUI/ml. L'échographie endovaginale (vessie vide) doit aujourd'hui être réalisée en première intention, elle a révolutionné le diagnostic des grossesses anormales précoces [14]. L'échographie endovaginale seule permet de localiser une grossesse précoce dans plus de 90 % des cas et une GEU dans 73,9 % des cas [15], et ce par les signes directs et indirects. Pour nos patientes, elles ont bénéficié toutes les 2 de l'échographie pelvienne, cette dernière a objectivé la présence d'hématosalpinx avec utérus vide chez les 2 patientes, et l'hémopéritoine chez la deuxième patiente.

Le score de Fernandez modifié recommande le traitement médical s'il est inférieur à 10 [16]. Il a été calculé chez nos patientes à 7 et 10. 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.

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.

Trois protocoles thérapeutiques sont possibles: 1- traitement intramusculaire monodose : la dose préconisée est actuellement de 1 mg/kg ou 50 mg/m<sup>2</sup> 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 [17-18]. 2- traitement intramusculaire multidoses : 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 [19], et 3- l'injection in situ : sous contrôle échoguidé ou sous coelioscopie, on injecte in situ 100 mg de MTX [20]. Les effets secondaires du méthotrexate sont représentés par : des effets Hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie) digestifs (mucites, nausées) hépatiques (élévation des transaminases) rénaux (insuffisance rénale) cutanés (prurit, érythème, photosensibilisation) et respiratoires (pneumopathie interstitielle).

La prescription de MTX nécessite le respect des contre-indications qui sont : une thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>, une leucopénie inférieure à 2000/mm<sup>3</sup>, une anémie, une élévation des enzymes hépatiques, une créatininémie élevée, absence de compréhension ou de compliance au suivi, un état hémodynamique instable, un épanchement extrapelvien à l'échographie et un antécédent de GEU homolatérale. Le bilan pré-thérapeutique doit comprendre une numération de la formule sanguine avec compte plaquettaire, un bilan hépatique et rénal et une crase sanguine.

Pour le traitement par injection IM unique : L'échec est défini si les B-hCG n'ont pas diminué de 15 % ou plus, à j7 par rapport au taux de j4 [21-22]. 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. Pour le traitement multidoses : 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 [23]. Toutes les femmes traitées par MTX doivent bénéficier d'une information sur les signes de la rupture tubaire qui doivent les amener à consulter en urgence.

Chez nos patientes, on a utilisé le traitement intramusculaire monodose, avec négativation du taux de BHCG à J7 chez la première patiente. Pour la 2<sup>ème</sup> patiente, le contrôle de BHCG a objectivé une chute de 9% entre J4 et J7 et de 19,5% à J14, et devant l'échec du traitement par méthotrexate, on réalisé une coelioscopie qui a objectivé une GEU tubaire gauche organisée de 5cm qui était adhérente à l'épiploon et aux intestins, la trompe gauche était de mauvaise qualité. La trompe droite était de bonne qualité, nous avons réalisé une salpingectomie gauche. Les suites postopératoires étaient simples. Le méthotrexate est tératogène, un délai de conception de 3 mois reste conseillé après une injection de méthotrexate. Les patientes étaient mises sous contraception orale.

### Conclusion:-

Le Méthotrexate fait partie de l'arsenal thérapeutique dans la gestion des grossesses extra-utérines tubaires. Il n'est cependant pas dénué d'effets indésirables et ses règles d'utilisation doivent être bien définies. Le schéma unidose est le plus adapté vu les effets indésirables moindres. Les contre-indications du méthotrexate dans le traitement de la GEU tubaire sont claires en dehors du seuil de l'hCG qui n'est pas défini mais semble se situer en dessous de 5000 UI/L.

### Références:-

- [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] Bouyer J. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32(Suppl. 7):S8-17.
- [5] Bouyer J, Fernandez H, Coste J, Pouly JL, Job-Spira N. Fertility after ectopic pregnancy: 10-year results in the Auvergne Registry. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:431-8.
- [6] Coste J, Job-Spira N, Fernandez H, Papiernik E, Spira A. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in France, with special focus on infectious factors. *Am J Epidemiol* 1991;133:839-49.
- [7] Doyle MB, DeCherney AH, Diamond MP. Epidemiology and etiology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:1-17.
- [8] Westrom L, Bengtsson LP, Mardh PA. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women. *Br Med J* 1981;282:15-8.
- [9] Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception* 1995;52:337-41.
- [10]. Aloulou L. Traitement coelioscopique de la GEU, à propos de 143 cas. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Sousse, 2008.
- [11]. Ankum WM. Diagnosing suspected ectopic pregnancy. Hcg monitoring and transvaginal ultrasound lead the way. *BMJ* 2000;321: 1235-6.
- [12]. LOFFREDO.V, TESQUIER.L, PARIS F.X, DEBRUX.J La grossesse extra-utérine. *Encycl. Méd. Chir.* 1984, 700- A10, 20p.
- [13]. Latchaw G, Takacs P, Gaitan L, Geren S. Risk factors associated with the rupture of tubal ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60: 177-80.
- [14]. Kivikoski AI, Martin CM, Smeltzer JS. Transabdominal and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(1Pt1):123-8.
- [15]. Bedi DG. Chronic ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 1984;3: 347-52.
- [16]. <http://www.cpdpmartinique.com/sites/default/files/images/Protocole%20GEU%20Prise%20en%20charge.pdf>
- [17]. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 154 : 1299-1306
- [18]. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of 115 ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1991; 77 : 754-7.

- [19]. Hajenius PJ. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350: 774-9.
- [20]. 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.
- [21]. 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.
- [22]. Fernandez H. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998;13:3239-43.
- [23]. Conférence nationale des PU-PH en gynécologie obstétrique. Collège national des gynécologues obstétriciens français. Paris : Masson ;2006.