

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Huitième partie
Avis d'experts



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

État des lieux et expertise sur l'utilisation hors AMM du méthotrexate en gynécologie : travail du CNGOF

Élaboré par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol - 75002 Paris

Commission 2013-2014 hors AMM du CNGOF

Président : H. MARRET

Conseil scientifique et méthodologie : A. FAUCONNIER, C. MIMOUN
Pharmacologue : L. LAGARCE

Experts du groupe de travail

A. AGOSTINI (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille),
S. CURINIER (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand),
G. DUBERNARD (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), H. FERNANDEZ
(gynécologue obstétricien, CHU, Le Kremlin-Bicêtre), L. LAGARCE
(pharmacologue, CHU, Angers), M. LESAVRE (gynécologue obstétricien,
CHU, Le Kremlin-Bicêtre), H. MISME (gynécologue obstétricien, CHU,
Lyon), B. RABISCHONG (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-
Ferrand), C. TOURETTE (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille)

Lecteurs

C. DAMASE MICHEL (pharmacologue, CHU, Toulouse), A. GERVAISE
(gynécologue obstétricien, CHU, Gatineau, Canada), A.P. JONVILLE-BERA
(pharmacologue, CHU, Tours), V. LETOUZEY (gynécologue obstétricien,
CHU Nîmes), C. PONCELET (gynécologue obstétricien, CHU, Bondy),
J.L. POULY (gynécologue obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand)

Résumé

En l'absence de contre-indication, le méthotrexate par voie intramusculaire en injection unique à la posologie de 1 mg/kg ou 50 mg/m² est le protocole recommandé pour le traitement médical de la grossesse extra-utérine (GEU) (grade A). Il peut être renouvelé à la même dose selon la décroissance des hCG. Le bilan biologique préthérapeutique comporte numération formule sanguine, fonction rénale et hépatique (AMM).

Le méthotrexate constitue une alternative au traitement conservateur de type salpingotomie cœlioscopique pour les GEU tubaires non compliquées (grade A) pour des taux d'hCG préthérapeutiques inférieurs ou égaux à 5 000 UI/l (grade B). Lorsque les taux d'hCG sont < 1 500 UI/l et/ou présentent une cinétique décroissante, l'expectative simple (grade B) est préférée.

Il est recommandé d'utiliser du méthotrexate intramusculaire en cas de traitement chirurgical par salpingotomie (grade C) lors d'échec ou plus précocement si la surveillance n'est pas possible. Sauf cas particulier il n'y a pas d'indication au méthotrexate en injection locale écho-guidée dans les GEU tubaires non rompues (grade B).

L'utilisation du méthotrexate par voie in situ pour traiter les grossesses cervicales, interstitielles ou sur cicatrice de césariennes est une option (grade C).

Devant une grossesse de localisation indéterminée persistante après plus de 10 jours chez une femme asymptomatique et/ou à taux d'hCG > 2 000 UI/l, le traitement systématique par méthotrexate est une option.

Le méthotrexate n'est pas indiqué pour les IVG ou fausses couches du premier trimestre ni dans les placentas accreta ni en association avec d'autres traitements de type myféquine ou potassium.

Mots clés : méthotrexate, ectopic pregnancy, interstitial pregnancy, hCG, cervical pregnancy, guideline

INTRODUCTION

Avant de commencer toute recommandation sur la prescription du méthotrexate pour le traitement médical de la grossesse extra-utérine ou GEU, il nous semble utile de rappeler trois règles indispensables à respecter avant d'envisager une thérapeutique :

Il faut confirmer le diagnostic de GEU par des algorithmes précis qui ne font pas l'objet de ces recommandations. *L'utilisation de critères de sélection est recommandée (grade B).*

Il faut éliminer les complications de la GEU par des critères cliniques et échographiques pour établir les contre-indications gynécologiques du méthotrexate.

Il faut informer la patiente du diagnostic, de ses conséquences et lui proposer les différentes thérapeutiques en respectant si possible le principe du choix partagé.

I. MÉTHOTREXATE [1-5]

Le méthotrexate (MTX) est un médicament cytotoxique qui bénéficie en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en dermatologie et rhumatologie à la dose de 7,5 à 25 mg/semaine par voie orale, ou injectable et en cancérologie où la dose administrée peut atteindre 12 g/m² par voie IV. Par voie IM la biodisponibilité varie de 76 à 100 % avec un pic sérique atteint en 30 min.

Une très grande partie du MTX est éliminée par voie rénale en 24 h. La demi-vie plasmatique est estimée entre 8 et 15 h pour des doses supérieures à 30 mg/m² mais celle-ci ne traduit pas la 1/2 vie d'élimination du MTX de l'organisme car il reste stocké dans les cellules.

Le MTX passe faiblement dans le lait maternel avec un rapport de concentration entre le lait et le plasma estimé à 0,08. L'allaitement est cependant contre-indiqué en raison de la toxicité de ce médicament (AMM).

Différentes formes de MTX sont disponibles pour une administration par voie injectable. Il existe des solutions à diluer à différentes concentrations (2,5 mg/ml, 25 mg/ml, 100 mg/ml) La reconstitution doit alors être réalisée au sein de l'unité de reconstitution centralisée (URC) des cytostatiques de la pharmacie de l'hôpital

conformément aux bonnes pratiques de préparation. En l'absence d'URC, des seringues prêtes à l'emploi dosées à 50 mg/ml existent avec différents volumes : 0,15 ml (7,5 mg) ; 0,2 ml (10 mg) ; 0,3 ml (15 mg) ; 0,4 ml (20 mg) ; 0,5 ml (25 mg), il n'y a pas à ce jour de dosage adapté aux posologies utilisées dans la GEU.

Les effets indésirables (EI) du MTX sont de 2 types : les effets indésirables liés à la dose, qui sont fréquents et s'expliquent par son action sur les cellules à division rapide de l'organisme (EI digestifs, hématologiques, rénaux...) et 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) et 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.

Dans la pratique il conviendra de ne pas administrer de MTX en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, de leucopénie, anémie ou thrombopénie importante, d'infections actives, d'immunodéficience, de maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive, ou d'antécédent de réaction d'hypersensibilité au MTX (AMM).

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.

Le bilan biologique pré-thérapeutique nécessaire est donc : NFS, fonction rénale et bilan hépatique (AMM).

Posologie dans le cadre de l'utilisation dans la GEU hors AMM

Dans les études publiées les posologies et protocoles utilisés sont variés (administration par voie IM, orale ou locale, protocoles mono ou multidoses avec ou sans supplémentation en acide folique).

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'éléments pharmacologiques validés permettant de conclure sur le protocole ainsi que le nombre d'injections à utiliser : dose unique ou répétée à privilégier dans la GEU (NP1).

Le protocole multidose utilisé à l'heure actuelle surtout aux États-Unis comporte 4 doses de MTX (1 mg/kg en IM) à J1, J3, J5, J7 et 0,1 mg/kg d'acide folinique en IM à J2, J4, J6, J8.

En France le protocole monodose est le plus utilisé mais il n'existe pas à l'heure actuelle d'éléments pharmacologiques validés permettant de conclure sur la posologie (1 mg/kg ou 50 mg/m²) à privilégier dans la GEU. La posologie de 1 mg/kg présente l'avantage d'être plus facile à déterminer en pratique courante. Dans la méta-analyse de Barnhart comparant les protocoles mono et multidoses, le schéma à dose unique a été associé à moins d'effets indésirables (NP1, odds ratio à 0,44 [0,31-0,63]). Dans le cadre d'une administration unique de MTX pour traitement de la GEU, une 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.

Le méthotrexate est tératogène avec un risque malformatif connu. Des cas de malformations et de fausses couches ont été rapportés après administration de MTX pour suspicion de GEU. Un délai de conception de 3 mois reste conseillé après une injection de méthotrexate.

En l'absence de contre-indication, le méthotrexate par voie IM en injection unique à la posologie de 1 mg/kg ou 50 mg/m² est le protocole recommandé pour le traitement médical de la GEU (grade A). Il peut être renouvelé quelques jours plus tard à la même dose. Le bilan biologique préthérapeutique comporte NFS, fonction rénale et hépatique (AMM). Il doit être réalisé avant toute injection de méthotrexate.

II. UTILISATION DU MÉTHOTREXATE DANS LES GEU TUBAIRES

II.1. Traitement chirurgical versus méthotrexate [6-10]

D'après les résultats de la méta-analyse, le méthotrexate à la dose unique de 1 mg/kg est moins efficace que la salpingotomie par coelioscopie dans le traitement de la GEU pour normaliser le taux d'hCG : OR = 0,38 [0,20-0,71]. L'utilisation d'emblée d'un régime à plusieurs doses ne change pas ce résultat (NP1).

L'interprétation de ce résultat est cependant à nuancer en fonction du critère de jugement principal choisi : si c'est l'échec d'une dose, ou l'indication chirurgicale ; en effet dans la méta-analyse 22,5 % des

traitements médicaux n'ont pas eu de normalisation des hCG avec une dose mais 5,8 % seulement ont eu besoin de la chirurgie, les autres ont eu un succès avec plusieurs doses (entre 2 et 4). Ce protocole avec dose de rattrapage obtient alors des résultats comparables à la chirurgie (NP1).

Le suivi du taux d'hCG après injection de méthotrexate est indispensable (NP2) et recommandé (grade B) jusqu'à négativation. Un dosage à J7 est le minimum nécessaire afin de pouvoir justifier la suite de la prise en charge. Des dosages à J4 et J7 peuvent être proposés.

Concernant la dose de rattrapage, dans les essais randomisés, elle est proposée en dose unique selon la cinétique de décroissance des hCG, en général à J7 (grade B).

La prescription de méthotrexate s'accompagne en revanche de plus d'effets secondaires surtout avec le protocole multidose.

Il n'y pas à ce jour d'étude de qualité de vie suffisante permettant de comparer le méthotrexate et la chirurgie par traitement conservateur.

Les trois études évaluant le coût du méthotrexate unidose comparé à celui de la chirurgie conservatrice montre une différence en faveur du méthotrexate (NP2).

Concernant la fertilité, il n'y a pas de différence à plus long terme entre les deux thérapeutiques pour les récives de GEU ou de survenue de GIU. Le traitement médical par méthotrexate n'est donc pas délétère sur la fertilité ultérieure en fertilité spontanée (NP2).

Les résultats immédiats comparant chirurgie et méthotrexate dans le traitement des GEU tubaires ne sont pas équivalents mais sous réserve d'une sélection précise des patientes et d'une dose de rattrapage les risques conduisant à la chirurgie après traitement par méthotrexate sont faibles (NP1).

Ce traitement permet une solution non chirurgicale sans diminution de la fertilité pour autant (NP2).

L'information de la patiente de la patiente doit être adaptée.

Le méthotrexate à dose unique constitue une alternative au traitement conservateur de type salpingotomie cœlioscopique pour les GEU tubaires non compliquées (grade A).

Une seconde dose peut être proposée une fois en fonction de la cinétique de décroissance des hCG.

II.2. Comparaison à l'expectative

Il est important de préciser qu'il n'existe aucune étude randomisée contre placebo montrant la supériorité du méthotrexate dans le

traitement de la GEU tubaire par rapport à l'abstention thérapeutique et que l'utilisation thérapeutique du méthotrexate dans la GEU tubaire est exclusivement basée sur le résultat d'études observationnelles non comparatives et sur le bras méthotrexate d'études comparatives randomisées ou non avec divers comparateurs de référence. Le taux de succès du traitement par méthotrexate est variable de 65-95 % avec une moyenne de 82 % (NP1).

Il existe quelques études comparant le méthotrexate à l'expectative. Aucune ne montre une différence significative en faveur du méthotrexate même si les taux de succès sont supérieurs. En revanche il existe un taux de succès significativement différent selon le taux d'hCG initial. Le seuil est difficile à déterminer car non uniforme dans les études. Avec l'expectative, il existe une chute des résultats lorsque les hCG sont $>$ à 2 000 UI/l, même si bien souvent les patientes ne sont incluses qu'en dessous de 1 500 UI/l. À noter que toutes les études ont été faites le méthotrexate étant considéré comme le bras standard ou référent.

L'expectative est une alternative thérapeutique pour les grossesses extra-utérines ayant des hCG $<$ 1 000 UI/l (NP3).

En cas de GEU tubaire documentée, lorsque les taux d'hCG sont faibles et/ou présentent une cinétique décroissante, l'utilisation du méthotrexate n'est pas recommandée en première intention par rapport à l'expectative simple (grade B).

III. UTILISATION DU MÉTHOTREXATE EN ADJUVANT DE LA CHIRURGIE CONSERVATRICE [11-13]

Le risque de persistance de tissu trophoblastique après salpingotomie est de 11-22 % selon les études (NP1). Elle est alors définie par une décroissance de moins de 20 % entre 2 dosages d'hCG réalisés tous les 3 jours.

Deux solutions sont alors possibles :

1. Une injection de méthotrexate IM en prophylaxie systématique le jour de la salpingotomie, elle est efficace sur la diminution des hCG, ne laissant que moins de 2 % de second traitement chirurgical (NP2) mais cela est identique au groupe témoin sur le taux de chirurgie de

rattrapage si l'on injecte secondairement du méthotrexate. Son intérêt pour les patientes en termes de diminution de traitement secondaire par chirurgie n'est donc pas établi, ce d'autant que ce bénéfice hypothétique est à mettre en balance avec les effets secondaires potentiels du méthotrexate. Sur une étude analytique, la réalisation d'une prophylaxie par méthotrexate permettrait moins de cas de rupture tubaire secondaire (0,4 % *versus* 3,7 %) et moins de réintervention chirurgicale (1,9 % *versus* 4,7 %). Cela est à mettre en balance avec le taux de complications rattaché au méthotrexate (5,5 % *versus* 0,8 %).

2. Le méthotrexate IM est effectué uniquement après échec de salpingotomie (persistance d'un taux hCG) à distance de la chirurgie. L'injection de méthotrexate est efficace, elle entraîne les mêmes résultats en termes de chirurgie secondaire que l'injection précoce systématique mais il n'y a aucune étude randomisée *versus* abstention.

En première intention, il n'y a pas d'indication au traitement systématique par injection IM de méthotrexate immédiatement après salpingotomie en lieu et place de la surveillance de la décroissance des hCG (grade B). Lorsque les conditions chirurgicales ou de suivi ne sont pas optimales l'utilisation systématique du méthotrexate IM en adjuvant est recommandée.

En revanche il est recommandé d'utiliser du méthotrexate IM en cas d'échec du traitement chirurgical par salpingotomie (grade C) afin d'éviter une réintervention chirurgicale ou si la surveillance n'est pas possible.

IV. MÉTHOTREXATE EN INJECTION LOCALE ÉCHO-GUIDÉE PAR VOIE TRANSVAGINALE DANS LES GEU TUBAIRES

Le méthotrexate (1 mg/kg) injecté par voie transvaginale sous contrôle écho-guidé est significativement moins efficace que la salpingotomie coelioscopique (NP1) lorsqu'il y a une activité cardiaque ; une association méthotrexate IM et par injection locale dans la grossesse est plus efficace que méthotrexate seul (NP3).

Le méthotrexate (1 mg/kg) injecté par voie transvaginale sous contrôle écho-guidé est significativement plus efficace qu'injecté sous coelioscopie (NP2).

Sauf cas particulier (nécessité d'interrompre la grossesse) il n'y a pas d'indication au méthotrexate en injection locale écho-guidée dans les GEU tubaires non rompues (grade B).

IV.1. Critères de sélection pour traiter une GEU par méthotrexate [14-23]

IV.1.a 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. *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, malaise ou état hémodynamique instable qui devront être traitées par chirurgie urgente (avis d'expert).*

IV.1.b. Selon le taux de β hCG

Dans les essais randomisés et les études observationnelles de références, l'utilisation du méthotrexate était limitée à des taux d'hCG qui n'excédaient pas 10 000 et le plus souvent en dessous de 5 000 UI/l. Le taux de d'hCG initial constitue un facteur pronostique 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 de résultats avec moins de 50 % de patientes ayant une normalisation des taux d'hCG pour un taux initial de plus de 5 000 UI/l (NP2), *il est licite de proposer le méthotrexate pour des taux d'hCG préthérapeutiques inférieurs ou égaux à 5 000 UI/l (grade B). De plus compte tenu des résultats de ces études récentes il convient d'informer la patiente du risque d'échec important si le taux est supérieur à 2 000 UI/l avec la nécessité potentielle d'une prise en charge chirurgicale (grade B).*

IV.1.c. Selon le résultat de l'échographie

L'existence d'un hémopéritoine au-delà du pelvis est une contre-indication à un traitement par méthotrexate (grade B) en raison du risque de saignement actif persistant (NP3). L'existence d'un hémopéritoine pelvien limité réduit la probabilité de succès du traitement médical mais ne le contre-indique pas (grade B).

L'existence d'une activité cardiaque, d'un sac gestationnel visible et donc d'un terme avancé ou d'une évolutivité de la grossesse sont des facteurs de risques d'échec du traitement par méthotrexate par une injection IM (NP3).

En première intention il n'y a pas d'indication au méthotrexate en présence d'une GEU tubaire avec activité cardiaque (grade C) en raison du risque important d'échec et de complications (NP3). En seconde intention, il convient d'informer la patiente du risque d'échec important si une activité cardiaque ou un sac gestationnel sont visibles à l'échographie avec la nécessité potentielle d'une prise en charge chirurgicale secondaire (grade B).

IV.1.d. Selon un score préthérapeutique

Le score de Fernandez et celui d'Elito basé sur les critères pronostiques de la GEU ont été évalués, il manque néanmoins une validation externe importante pour les deux. Néanmoins pour des scores élevés le taux de succès est inférieur à 50 % (NP3). le dosage de la progestérone est un paramètre limitant pour le score de Fernandez car ce dosage n'est que très rarement réalisable en routine et surtout en urgence. La progestéronémie a néanmoins été testée dans l'essai Aphrodite ou dans le sous-groupe avec un seuil ≥ 10 ng/ml, l'adjonction de mifépristone entraîne une diminution significative du risque d'échec du traitement médical. (NP3). L'apport de la progestéronémie dans la conduite à tenir reste à évaluer.

L'utilisation des scores est utile mais n'est pas recommandée pour évaluer l'indication du méthotrexate dans la GEU tubaire (grade C).

IV.1.e. Selon les antécédents

L'antécédent de grossesse extra-utérine traitée médicalement ou chirurgicalement est 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 traité de GEU avec la nécessité potentielle d'une prise en charge chirurgicale secondaire (grade B).*

La prise en charge après méthotrexate nécessite un suivi clinique et biologique jusqu'à négativation des hCG (grade A). Une mauvaise compliance de la patiente, un suivi en ambulatoire difficile contre-indique le traitement par méthotrexate (accord professionnel).

V. GROSSESSE ECTOPIQUE AUTRE QUE TUBAIRE

V.1. Interstitielle [15-24, 25]

Au vu des données publiées à ce jour (NP4), *le recours au méthotrexate en première intention par voie intramusculaire ou par voie in situ est une option thérapeutique acceptable pour les grossesses interstitielles non compliquées* compte tenu des risques opératoires hémorragiques non négligeables en chirurgie et des risques obstétricaux d'une résection de corne utérine (grade C).

V.2. Cervicale [26, 27]

Au vu des données publiées à ce jour (NP4), *le recours au méthotrexate en première intention par voie in situ est une option thérapeutique acceptable pour les grossesses cervicales non compliquées* compte tenu des risques opératoires hémorragiques non négligeables en chirurgie. Les patientes devront être informées du risque d'hémorragie secondaire pouvant justifier l'embolisation des artères utérines ou d'hystérectomie d'hémostase (grade C).

V.3. Cicatrice de césarienne [28-30]

Au vu des données publiées à ce jour, il n'existe pas de standard de traitement. Le recours au méthotrexate est envisageable (NP4). La voie *in situ* sera à considérer de manière préférentielle à la voie systémique plus particulièrement en cas d'activité cardiaque présente associée à une interruption de la grossesse car il est rapporté un taux de complications plus faible pour l'utilisation du méthotrexate en injection locale (NP4). Son utilisation ne prévient pas d'une hémorragie secondaire même très à distance. Aucun traitement n'a fait la preuve de sa supériorité. L'embolisation des artères utérines est à envisager afin de réduire le risque d'hémorragie secondaire (NP2).

L'utilisation du méthotrexate par voie in situ pour traiter les grossesses sur cicatrice de césariennes est une option à privilégier parmi d'autres possibles (grade C). L'association à un geste de prévention d'hémorragie secondaire de type embolisation des artères utérines est recommandée (grade B).

V.4. Ovarienne [31]

Il n'existe que des études de courtes séries sur le traitement des grossesses ovariennes et uniquement des cas reports sur le traitement médical.

L'utilisation du méthotrexate ne doit pas être un traitement de première ligne des grossesses ovariennes, il n'a pas été évalué dans cette indication et le traitement chirurgical cœlioscopique si possible conservateur reste la référence (grade C).

VI. MÉTHOTREXATE ET GROSSESSE DE LOCALISATION INDÉTERMINÉE (GLI)

Pour la prise en charge des grossesses de localisations indéterminées, au vu de la faible incidence des GEU parmi les grossesses étiquetées comme GLI lors d'une première consultation (7-20 %), une conduite expectative avec une cinétique des hCG est recommandée.

Le délai de surveillance, entre 48 h et 10 jours, avant une intervention médicale est à évaluer au cas par cas (NP3).

Il n'y a pas d'étude spécifique sur les GLI persistantes et le méthotrexate. Il existe une étude randomisée où l'un des bras concerne la prise en charge des GLI persistantes avec un plateau des hCG < 2 000 UI/l. Sur de petits effectifs, cette étude ne retrouve pas de différence significative entre l'abstention et le méthotrexate IM avec un peu moins d'interventions chirurgicales secondaires dans le groupe méthotrexate mais nécessité de plusieurs doses parfois (NP2).

Devant une GLI persistante chez une femme asymptomatique et à taux d'hCG < 2 000, le traitement par méthotrexate n'est pas recommandé en 1^{re} intention (grade B).

Devant une GLI persistante après plus de 10 jours chez une femme asymptomatique et/ou à taux d'hCG > 2 000, le traitement systématique par méthotrexate est une option.

Une autre approche plus interventionniste consiste à proposer le méthotrexate systématique comme une option thérapeutique des GLI mais probable GEU après avoir éliminé une grossesse intra-utérine par un curetage endo-utérin ou une hystéroscopie diagnostique.

VII. UTILISATION DU MÉTHOTREXATE EN GYNÉCOLOGIE EN DEHORS DES GEU [32, 33]

VII.1. Utilisation du méthotrexate dans les fausses couches du premier trimestre

Il existe une seule étude randomisée de faible puissance ne montrant pas de différence entre misoprostol ou misoprostol et méthotrexate pour l'évacuation des fausses couches avant 49 jours (NP2).

Au vu des données disponibles, le méthotrexate n'est pas indiqué en association au misoprostol pour la prise en charge médicamenteuse des grossesses arrêtées de moins de 49 jours (grade B).

VII.2. Utilisation du méthotrexate dans les interruptions volontaires de grossesse

Pour l'IVG avant 49 jours, le méthotrexate, en association avec le misoprostol, est une alternative efficace avec un taux de succès de 90 % et de 81 % avant 56 jours (Cochrane 2011) (NP1). *Compte tenu de la toxicité potentielle du méthotrexate, de l'AMM de la mifépristone et de l'absence d'essai comparatif versus mifépristone/misoprostol dans cette indication, l'association méthotrexate/misoprostol n'est pas recommandée.*

VII.3. Utilisation du méthotrexate dans la prise en charge du placenta accreta [34, 35]

Seuls des cas rapportés ont fait état de l'efficacité du méthotrexate dans le traitement conservateur des placentas accreta. Aucune preuve n'est faite de l'efficacité du méthotrexate dans les traitements conservateurs de placenta accreta dans les séries de cas colligés (NP4). Il n'y a pas d'indication à l'utilisation du méthotrexate dans la prise en charge conservatrice des placentas accreta (grade C).

VII.4. Méthotrexate associé à d'autres thérapeutiques [36]

1. L'utilisation de la mifépristone est contre-indiquée dans son AMM pour l'indication de GEU, certaines études ont néanmoins été

publiées : *l'utilisation de la mifépristone en association systématique au méthotrexate n'est pas recommandée dans la prise en charge d'une GEU tubaire (grade B)*, les taux de succès étant similaires dans les deux groupes de l'essai randomisé (79 % dans le groupe avec mifépristone versus 74 % avec placebo (NP2)). Dans le sous-groupe avec un seuil ≥ 10 ng/l, l'adjonction de mifépristone entraîne une diminution significative du risque d'échec du traitement médical (NP3).

2. *L'utilisation du méthotrexate associé au chlorure de potassium est non recommandée dans la GEU tubaire (grade C).*

Bibliographie

- [1] Stika CS. Methotrexate: the pharmacology behind medical treatment for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:433-9.
- [2] 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.
- [3] Darbhamulla A, Bhal K, Lal S. Is routine monitoring of hepatic and renal function beneficial following single-dose methotrexate treatment for ectopic pregnancy? A 4-year review of experience from a teaching hospital. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28:434-5.
- [4] Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754-7.
- [5] Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:187-207.
- [6] Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD000324.
- [7] Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:775-778.
- [8] Bouyer J, Fernandez H, Coste J, Pouly JL, et Job-Spira N. Fertility after ectopic pregnancy: 10-year results in the Auvergne Registry. *J Gynecol Obst Biol Reprod* 2003;32:431-438.
- [9] Fernandez F, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J et GROG. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28:1247-1253.
- [10] Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008;14:309-319.
- [11] Graczykowski JW, Mishell DR. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstetrics & Gynecology* 1997;89:118-22.
- [12] Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril* 2001;76:1191-1195.
- [13] Lund CO, Nilas L, Bangsgaard N, Ottesen B. Persistent ectopic pregnancy after linear salpingostomy: a non-predictable complication to conservative surgery for tubal gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1053-9.
- [14] Fernandez H, Pauthier S, Doumerc S, Lelaidier C, Olivennes F, Ville Y *et al.* Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;3:25-9.
- [15] 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.
- [16] Gnisci A, Stefani L, Bottin P, Ohannessian A, Gamber M, Agostini A. Predictive value of hemoperitoneum for outcome of methotrexate treatment in ectopic pregnancy: an observational comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:698-701.
- [17] Elito J Jr, 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.
- [18] 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;6:995-8.
- [19] Fernandez H, Bourget P, Ville Y, Lelaidier C, Frydman R. Treatment of unruptured tubal pregnancy with methotrexate: pharmacokinetic analysis of local *versus* intramuscular administration. *Fertil Steril* 1994;62:943-7.
- [20] Krissi H, Peled Y, Eitan R, Bishara A, Goldchmit C, Ben-Haroush A. Single-dose methotrexate injection for treatment of ectopic pregnancy in women with relatively low levels of human chorionic gonadotropin. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121:141-3.
- [21] 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;23:341: 1974-8.

- [22] Rabischong B, Tran X, Sleiman AA, Larrain D, Jaffaux P, Aublet-Cuvelier B, Pouly JL, Fernandez H. 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;95:401-404,404.e1.
- [23] Wang M, Chen B, Wang J, Ma X, Wang Y. Nonsurgical management of live tubal ectopic pregnancy by ultrasound-guided local injection and systemic methotrexate. *J Minim Invasive Gynecol* 2014 Jul-Aug;21(4):642-9.
- [24] Bouyer J, Coste J, Fernandez H *et al*. Sites of ectopic pregnancy; a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002;17:3224-3230.
- [25] Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004;111:1283-1288.
- [26] Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1076-82.
- [27] Verma U, Goharkhay N. Conservative management of cervical ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009;91:671-4.
- [28] Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:14-29.
- [29] Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, Tsybmal T, Pineda G, Arslan AA. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:44.e1-13.
- [30] Wu X, Zhang X, Zhu J, Di W. Cesarean scar pregnancy: comparative efficacy and safety of treatment by uterine artery chemoembolization and systemic methotrexate injection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:75-9.
- [31] Raziel A, Schachter M, Mordechai E, Friedler S, Panski M, Ron-El R. Ovarian pregnancy a 12 year experience of 19 cases in one institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114(1):92-6.
- [32] Creinin MD, Darney PD. Methotrexate and misoprostol for early abortion. *Contraception* 1993;48:339-48.
- [33] Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD002855.
- [34] Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, *et al*. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010;115:526-34.
- [35] Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ. Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:529-39.
- [36] Rozenberg P, Chevret S, Camus E, de Tayrac R, Garbin O, de Poncheville L *et al*. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003;18:1802-8.