

## RECOMMANDATION RELATIVE A LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE DU METHOTREXATE<sup>1</sup>, SOLUTION INJECTABLE DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT : (1 g/10 ml), solution injectable  
METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT : (5 g/50 ml), solution injectable  
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT : (50 mg/2 ml), solution injectable  
METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT : (500 mg/20 ml), solution injectable

Laboratoire TEVA SANTE

METHOTREXATE MYLAN 100 mg/ml, solution injectable  
METHOTREXATE MYLAN 25 mg/ml, solution injectable  
METHOTREXATE MYLAN 50 mg/ 2 ml, solution injectable

Laboratoire MYLAN SAS

LEDERTREXATE 50 mg/2ml, solution injectable

Laboratoire BIODIM

DCI	méthotrexate
Code ATC	L01BA01 (analogues de l'acide folique)
Motif de l'examen	<b>Auto saisine de la HAS en vue de la prise en charge à titre dérogatoire prévue à l'article L. 162-17-2-1.</b>
Indication concernée	<b>« Traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) »</b>

<b>Critères de prise en charge</b>	Population concernée : <b>3 500 et 4 700 patientes</b> par an en France (cf. paragraphe 06) <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'alternative appropriée <input checked="" type="checkbox"/> Utilisation de la spécialité indispensable à l'amélioration de l'état de santé de la patiente ou pour éviter sa dégradation <input checked="" type="checkbox"/> Intérêt de la spécialité pour les patientes (article R163-26 du code de la
------------------------------------	--

<sup>1</sup> Les spécialités concernées sont mentionnées en page 1 du présent document. Les spécialités METOJECT ne sont pas concernées par cette RTU, ni les présentations à 2,5 mg/ml et 5 mg/2ml, ni la présentation METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 ml.

	sécurité sociale)
<b>Conclusion</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire</b> <input type="checkbox"/> <b>Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire</b>

# 01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Mars 2016
Durée de la RTU	3 ans
Indication	« <b>Traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU)</b> »
Protocole <sup>2</sup>	<p>Le protocole, établi conjointement entre l'ANSM et les laboratoires concernés, prévoit les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation du METHOTREXATE dans le cadre de la RTU<sup>3</sup>.</p> <p>L'ensemble des données collectées par les prescripteurs seront recueillies et analysées par les laboratoires concernés et transmises périodiquement à l'ANSM. Ces données comporteront notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- les caractéristiques des patientes traitées ;</li><li>- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;</li><li>- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ;</li><li>- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.</li></ul> <p>Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM</p>

## 02 CONTEXTE

Suite à la validation par l'ANSM en mars 2016 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour les spécialités à base de méthotrexate en solution injectable<sup>1</sup>, la HAS examine le bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de ces spécialités dans les indications retenues par l'ANSM.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication définie dans la RTU proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :  
« **Traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU)** »

En fonction des dosages, les spécialités à base de méthotrexate en solution injectable sont prises en charge dans les indications de l'AMM suivantes :

Indication	<b>CANCEROLOGIE</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Choriocarcinomes placentaires.</li><li>▪ Adénocarcinomes mammaire et ovarien : traitement adjuvant ou après rechute.</li><li>▪ Carcinomes des voies aérodigestives supérieures.</li><li>▪ Carcinomes vésicaux.</li><li>▪ Carcinomes bronchiques à petites cellules.</li><li>▪ Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.</li><li>▪ Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien.</li><li>▪ Prévention et traitement des localisations méningées tumorales.</li></ul>

<sup>2</sup> La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée si les conditions ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

<sup>3</sup> <http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU>

	<p><i>A haute dose essentiellement</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central).</li> <li>▪ Lymphomes malins non hodgkiniens.</li> <li>▪ Ostéosarcomes.</li> </ul> <p><b>RHUMATOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Formes sévères, actives de polyarthrite rhumatoïde de l'adulte,</li> <li>▪ Formes polyarticulaires sévères et actives de l'arthrite idiopathique juvénile, lorsque la réponse au traitement par AINS est jugée insatisfaisante.</li> <li>▪ Rhumatisme psoriasique de l'adulte en cas de non réponse aux traitements conventionnels.</li> </ul> <p><b>DERMATOLOGIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels »</li> </ul>
SMR/ASMR	<p>Faible pour les indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adénocarcinomes ovariens : traitement adjuvant ou après rechute.</li> <li>▪ Carcinomes bronchiques à petites cellules.</li> </ul> <p>Important pour les autres indications.</p>
Taux de remboursement	30% ou 65%

## 04 MODALITES D'UTILISATION

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivant le méthotrexate (MTX) dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>).

### 04.1 Posologie

#### **Posologie définie par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :**

« Une administration unique par voie IM à la dose de 1 mg/kg. Une deuxième injection pourra être envisagée dans certaines conditions (cf *protocole de l'ANSM*).

Pour les localisations interstitielles, cervicales ou sur cicatrice de césarienne, l'administration du MTX peut se faire également *in situ* en administration unique à la même dose de 1 mg/kg.

Après administration du traitement, la surveillance comprend un interrogatoire sur les symptômes cliniques et une surveillance hebdomadaire des taux plasmatiques d'hCG. Un examen clinique et une échographie peuvent être réalisés à tout moment en cas de survenue de signes fonctionnels faisant évoquer une complication hémorragique de la GEU. Une deuxième injection de MTX doit être envisagée si la décroissance du taux d'hCG Plasmatique à J7 n'est pas satisfaisante par rapport au taux initial (en pratique le taux d'hCG à J7 devrait être strictement inférieur au taux à J0 OU strictement inférieur à 85% du taux d'hCG à J4 si celui-ci est disponible).

La guérison correspond à l'obtention d'un taux plasmatique d'hCG non détectable. Celle-ci est généralement obtenue au bout d'un mois. »

*Pour plus d'informations se reporter au protocole de l'ANSM.*

## 04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance

### **Critères de prescription établis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :**

« Tous les critères ci-dessous doivent être réunis, ainsi que l'accord de la patiente :

- GEU pauci-symptomatique ;
- Taux d'hCG plasmatique < 5 000 mUI/ml (le traitement par MTX reste toutefois envisageable si le taux d'hCG plasmatique est compris entre 5 000 et 10 000 mUI/ml) ;
- GEU visible à l'échographie ;»

### **Contre-indications définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :**

« Contre-indications à l'initiation d'un traitement par MTX :

- Refus de la patiente (choix formel de la patiente pour un traitement chirurgical)
- Difficultés de compréhension par la patiente
- Difficultés de surveillance en ambulatoire (mauvaise compliance de la patiente, éloignement géographique, isolement) ;
- Contre-indication au MTX (cf. RCP de l'AMM) ;
- Etat hémodynamique instable ;
- Epanchement intra-abdominal de grande abondance ;
- Douleurs abdomino-pelviennes importantes ;
- Taux d'hCG plasmatique > 10 000 mUI/ml.
- Thrombopénie < 50 000 / mm<sup>3</sup> ;
- Leucopénie < 2 000 / mm<sup>3</sup> ;
- Anémie avec taux d'Hb < 9 g/dl ;
- Clairance de la créatinine < 30 ml/min (Insuffisance Rénale Sévère) ;
- Atteinte hépatique sévère ;
- Troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours (contre-indication liée à l'administration par voie IM).

Contre-indications supplémentaires à prendre en compte en cas de localisation tubaire (interstitielle exclue) :

- Sac gestationnel ou hématosalpinx ≥ 4 cm ;
- Activité cardiaque visible. »

Important : le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du MTX doit toujours être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, notamment chirurgicales, en particulier dans le traitement des GEU non tubaires.

### **Associations contre-indiquées :**

« L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques est contre-indiquée en raison du risque de majoration de la toxicité, notamment hématologique, du MTX.

Les autres médicaments contre-indiqués sont : le probénécide, le triméthoprime et le vaccin antiamarile. »

### **Précautions d'emploi définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :**

« Un bilan biologique pré-thérapeutique (Numération Formule Sanguine, bilan d'hémostase (TP, TCA), fonction rénale et hépatique) doit être réalisé avant toute injection de MTX. »

### **Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène du MTX.

Chez l'être humain, les données d'exposition au cours de la grossesse de mères traitées avec le MTX sont nombreuses et mettent en évidence un effet tératogène, y compris lors d'utilisations à faible dose. Les anomalies congénitales rapportées après exposition en début de grossesse comportent des malformations crâniennes, faciales, des membres, du système nerveux central et cardiovasculaires. Une augmentation des avortements spontanés et des retards de croissance intra-utérins a également été rapportée.

En raison de la tératogénicité du MTX les patientes doivent utiliser une contraception efficace au cours des 2 mois suivant sa dernière administration (en pratique la contraception devra être introduite à J7 si la décroissance du taux d'hCG est jugée satisfaisante). Les rapports non protégés devront être évités avant la guérison, en raison du risque de rupture de la GEU.

Les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'affirmer qu'il existe une augmentation du risque malformatif en cas grossesse débutée après l'arrêt du traitement mais avant le délai préconisé. Par conséquent, en cas de survenue d'une grossesse au cours de cette période, il conviendra d'évaluer le risque potentiel au cas par cas, en prenant un avis spécialisé.

### **Allaitement**

Le méthotrexate passe dans le lait maternel et peut entraîner une toxicité chez l'enfant allaité. Son utilisation est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3 du RCP). »

*Pour les interactions médicamenteuses, se reporter au protocole de l'ANSM*

### **Conditions de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU :**

« Liste I

Dans le cadre de cette RTU, le MTX est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en Gynécologie-Obstétrique. »

## 05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

### 05.1 La maladie

La GEU est définie par toute grossesse qui s'implante et se développe en dehors du milieu normal de la nidation : l'endomètre tapissant la cavité utérine.

La plupart des GEU (95%) ont une localisation tubaire<sup>4</sup>. Les autres localisations sont plus rares (interstitielles, ovariennes, cervicales, sur cicatrice de césarienne).

La morbidité-mortalité immédiate de la GEU est liée au risque hémorragique consécutif à une rupture tubaire. A plus long terme, la GEU peut compromettre la fertilité.

Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme, les infections génitales (notamment les salpingites à *Chlamydiae trachomatis*) et les ATCD de chirurgie tubaire. Les autres facteurs de risque sont : l'âge, les ATCD de fausse couche spontanée, de GEU, d'interruption volontaire de grossesse et d'infertilité<sup>5</sup>. Le dispositif intra-utérin (DIU) n'est pas un facteur de risque de GEU mais il prévient moins bien la GEU que la grossesse intra-utérine<sup>6</sup>.

### 05.2 Stratégie thérapeutique

Le taux plasmatique d'hCG devient significatif dès le 6<sup>ème</sup> jour suivant la fécondation. En cas de GEU, le taux d'hCG est souvent faible par rapport à l'âge gestationnel. Des dosages répétés peuvent mettre en évidence soit une croissance anormale ou une évolution stationnaire, soit une diminution des taux. L'échographie endovaginale combinée au dosage d'hCG a une sensibilité diagnostique supérieure à 90%<sup>6,4,7,8</sup>.

L'association du dosage d'hCG et de l'échographie endovaginale permet un diagnostic précoce qui rend possible, en dehors du cadre de l'urgence, des options thérapeutiques non chirurgicales avec prise en charge en ambulatoire : l'abstention thérapeutique et le traitement médical par MTX systémique<sup>9,10</sup>.

<sup>4</sup> A. Gervaise, H. Fernandez. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2010 ; 39 : F17-F24

<sup>5</sup> Bouyer. J. Epidémiologie de la grossesse extra-utérine : incidences, facteurs de risque et conséquences. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2003 ; 32 : 3S8-3S17.

<sup>6</sup> Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge de la grossesse extra-utérine (2003) [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_11.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_11.HTM),

<sup>7</sup> Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 904–908.

<sup>8</sup> Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Bourne T. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. Hum Reprod 2005; 20: 1404–1409.

<sup>9</sup> Coste J, Bouyer J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. A population-based analytical approach to assessing patterns, determinants, and outcomes of health care with application to ectopic pregnancy. Med Care 2000; 38, 7: 739-49.

<sup>10</sup> Seror V, Gelfucci F, Gerbaud L, Pouly JL, Fernandez H, Job-Spira N, Bouyer J, Coste J. Care pathways for ectopic pregnancy: A population-based cost-effectiveness analysis. Fertil Steril 2007.

## LES OPTIONS THERAPEUTIQUES

### - L'ABSTENTION THERAPEUTIQUE :

Un taux initial bas d'hCG plasmatique et sa rapide décroissance dans le temps sont liés à une évolution spontanée favorable. Il a été constaté une évolution favorable de leur GEU chez 88% des patientes qui présentaient un taux initial de hCG plasmatique < 200 UI/l<sup>11</sup>.

Il est estimé qu'environ 20% des GEU régresseront spontanément<sup>4</sup>.

L'expectative est une alternative thérapeutique pour les grossesses ayant des hCG < 1000 UI/L en l'absence de tout signe clinique<sup>4,12</sup>.

### - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL :

La coelioscopie est actuellement le traitement de référence des GEU<sup>4,6</sup>. Le choix entre salpingectomie et salpingotomie se fonde sur l'importance des lésions tubaires, l'âge de la patiente et son désir de grossesse<sup>6</sup>. La laparotomie est indiquée en cas de contre-indication à la coelioscopie, de conversion secondaire liée à des difficultés d'hémostase, à l'importance de l'hémopéritoine, à une probabilité élevée de récurrence de GEU<sup>4,6</sup>.

Le traitement chirurgical est recommandé en cas de taux de hCG plasmatique > 10 000 UI/l voire 5 000 UI/l, de contre-indication au traitement médical, d'impossibilité d'un suivi ambulatoire, de présence de symptômes évoquant une complication hémorragique de la GEU (douleurs pelviennes ou abdominales pelviennes sévères, malaise ou situation hémodynamique instable), d'existence d'un hémopéritoine au-delà du pelvis, d'une activité cardiaque, d'un sac gestationnel visible, d'un hémosalpinx > 4 cm à l'échographie, d'antécédent de traitement de GEU quel qu'il soit<sup>6,12</sup>.

Le traitement chirurgical reste également la référence pour les GEU ovariennes<sup>6,12</sup>.

### - LE TRAITEMENT MÉDICAL :

Le MTX est un cytostatique antagoniste de l'acide folique, inhibant la synthèse de l'ADN<sup>13</sup>. Il affecte rapidement la prolifération de cellules telles que celles du trophoblaste. Son action sur les cellules trophoblastiques est utilisée depuis longtemps pour traiter la maladie trophoblastique persistante.

Le traitement médical par MTX est une alternative au traitement chirurgical, pouvant être réalisée en ambulatoire, dans le respect des contre-indications intrinsèques du MTX (voir RCP de l'AMM) si le diagnostic de GEU a été confirmé et après avoir éliminé les complications de la GEU par des critères cliniques et échographiques. En raison de la possibilité de diagnostic précoce, 30 à 40% des GEU diagnostiquées pourraient relever d'un traitement médical<sup>4</sup>.

En cas de grossesse tubaire, ce traitement concerne des patientes pauci symptomatiques ou asymptomatiques, sans symptômes clinique ou échographiques évoquant une complication hémorragique de la GEU (cf paragraphe « traitement chirurgical »), ayant un taux initial d'hCG ≤ 5 000 UI/L, en l'absence d'activité cardiaque ou d'un sac gestationnel visible<sup>12</sup>.

<sup>11</sup> Korhonen J1, Stenman UH, Ylöstalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1994; 61:632-6.

<sup>12</sup> Marret H, Fauconnier A, Dubernard G *et al*. Etat des lieux et expertise de l'usage hors AMM du méthotrexate en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015. 44 : 230-6.

<sup>13</sup> Marquet P, Carpentier N, Milano G, Thyss A, Favre R. Suivi thérapeutique du méthotrexate. In : Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris- Elsevier, 2004 ; pp. 223-235.



En cas de grossesse interstitielle ou cervicale non compliquée, le recours au MTX en première intention par voie intramusculaire ou in situ est une option thérapeutique acceptable, compte tenu des risques opératoires hémorragiques<sup>12</sup>.

En cas de grossesse sur cicatrice de césarienne, le traitement par MTX, de préférence in situ, est envisageable. Aucun traitement n'a fait la preuve de sa supériorité<sup>12</sup>.

La surveillance du traitement médical comporte des dosages d'hCG plasmatiques à j2 ou j4, j7, j14 qui seront comparés à une courbe de référence, puis une fois par semaine jusqu'au retour à la normale du taux d'hCG<sup>4</sup>.

En cas de GEU tubaire documentée, lorsque les taux d'hCG sont faibles et/ou présentent une cinétique décroissante, en l'absence de tout signe clinique, l'utilisation du MTX n'est pas recommandée en première intention par rapport à l'expectative simple<sup>12</sup>.

### **Place des spécialités METHOTREXATE TEVA, METHOTREXATE MYLAN, LEDERTREXATE (méthotrexate) dans la stratégie thérapeutique :**

Il persiste un besoin thérapeutique dans **le traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU)**, pour lequel il n'existe pas actuellement de traitement approprié remboursable.

De ce point de vue et sur la base des données d'efficacité (cf ci-dessous), les spécialités à base de METHOTREXATE en solution injectable pourraient représenter une option thérapeutique indispensable chez ces patients pour améliorer leur état de santé ou éviter leur dégradation permettant ainsi de répondre à ce besoin thérapeutique identifié.

## 05.3 Analyse des données disponibles

### 05.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole de l'ANSM :

#### « INDICATIONS DU TRAITEMENT MEDICAL par MTX

Plusieurs facteurs doivent être pris en considération pour une prise en charge optimale notamment l'âge de la grossesse, l'état hémodynamique, la taille du sac gestationnel et de l'hémosalpinx à l'échographie, le taux plasmatique d'hCG, l'activité cardiaque fœtale et la douleur (Cf. annexe). Les patientes traitées ayant un sac gestationnel  $\leq 3.5$  cm de diamètre ont eu un taux de réussite de 96% selon *Stovall TG et al.*<sup>14</sup> et de 90% pour un sac gestationnel  $\leq 4$  cm (*Lipscomb GH et al.*)<sup>15</sup>. L'existence d'une activité cardiaque visible est un facteur de risque d'échec.

Le taux d'hCG initial est un facteur pronostique majeur de la réussite du traitement par MTX, 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 5000 mUI/ml, il est licite de proposer le MTX pour des taux d'hCG pré-thérapeutiques  $\leq 5000$  mUI/ml<sup>12</sup>.

L'antécédent de GEU traitée médicalement ou chirurgicalement est un facteur de risque d'échec du traitement par MTX.

Enfin, il convient également de rappeler l'intérêt du MTX en cas d'échec du traitement conservateur laparoscopique ou coelioscopique, afin d'éviter une ré intervention chirurgicale<sup>16</sup>.

#### DOSES ET VOIES D'ADMINISTRATION

La prise en charge thérapeutique actuelle est basée sur des protocoles d'administration unique de MTX. Le schéma préconisé est une posologie de 50 mg/m<sup>2</sup>. Cependant, des protocoles récents ont mis en évidence une efficacité comparable avec une dose de **1 mg/kg** et une plus grande simplicité d'utilisation.

Le MTX à la dose unique de 1 mg/kg est moins efficace que la salpingotomie par coelioscopie dans le traitement de la GEU tubaire pour normaliser le taux d'hCG d'après une méta-analyse: OR = 0,38 [0,20 – 0,71]. 22,5% des femmes 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. Ce protocole avec dose de rattrapage obtient alors des résultats comparables à la chirurgie<sup>15,17</sup>.

Pour de tels schémas thérapeutiques, l'analyse de la littérature fait état d'un taux de succès compris entre 65 et 95 %, avec une moyenne autour de 82 %<sup>15</sup>. Ces résultats semblent identiques quelle que soit la voie d'administration.<sup>18,19,20,21,22,23,24,25,26,27</sup>

<sup>14</sup> Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE: Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol.* 1991 May;77(5):749-53

<sup>15</sup> Lipscomb GH, Bran 11. McCord ML. Portera JC. Ling. FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *AmJ Obstet Gynecol* 1998; 178: 1354-8.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Garbin O, de Tayrac R, de Poncheville L, Coiffic J, Lucot JP, Le Goueff F, Tardif D, Allouche C, Camus E, Chevret S, Rozenberg P, Fernandez H Medical treatment of ectopic pregnancy: a randomized clinical trial comparing metotrexate-mifepristone and methotrexate placebo., *GROG J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Sep; 33(5):391-400.

<sup>18</sup> Gross Z, Rodriguez JJ, Stalnaker BL. Ectopic pregnancy. Nonsurgical, outpatient evaluation and single-dose methotrexate. *J Reprod Med.* 1995 May; 40(5):371-4.

Deux voies d'administration sont possibles, la voie systémique intramusculaire et la voie locale par injection directe dans le sac ovulaire<sup>28</sup>.

**La voie systémique** : La voie intramusculaire (IM) représente la voie d'administration à utiliser car elle simplifie au maximum le traitement ambulatoire de la GEU.

**La voie locale, par injection directe dans le sac ovulaire** : l'injection locale permet d'obtenir des concentrations plus élevées de MTX in situ. Sauf cas particulier il n'y a pas d'indication au MTX par voie locale dans les GEU tubaires non rompues<sup>29</sup>. En revanche, le recours au MTX par voie *in situ* est une option thérapeutique pour les grossesses interstitielles, cervicales ou sur cicatrice de césarienne<sup>29</sup>. Ces grossesses étant très rares, les données disponibles sont limitées à des séries de cas publiées. Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du MTX dans le traitement des GEU non tubaires (interstitielles incluses) doit être évalué au regard des alternatives thérapeutiques disponibles, notamment chirurgicales.

*L'injection échoguidée* : à travers le cul-de-sac vaginal impose une localisation certaine du sac ectopique, des conditions locales propices ainsi qu'un opérateur entraîné à cette technique.

*L'injection par voie coelioscopique est possible dans certaines circonstances particulières comme les GEU cornuales ou interstitielles.*

## ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

**Taux hCG** : le taux plasmatique d'hCG est le facteur de surveillance le plus important lors d'un traitement par MTX<sup>30</sup>. Une deuxième injection de MTX doit être envisagée si la décroissance du taux d'hCG Plasmatique à J7 n'est pas satisfaisante par rapport au taux initial (en pratique le taux d'hCG à J7 devrait être strictement inférieur au taux à J0 OU strictement inférieur à 85% du taux d'hCG à J4 si celui-ci est disponible).

**Clinique** : la surveillance clinique garde toute son importance, car une aggravation ou une apparition de nouveaux symptômes témoignerait d'un éventuel échec nécessitant de consulter rapidement un centre médical. La surveillance des symptômes et du taux de hCG permet de repérer les probables échecs au traitement médical et orienter en conséquence vers la chirurgie.

<sup>19</sup> Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. Am J Obstet Gynecol, 1994; 171: 1584-7.

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. Am J Obstet Gynecol, 1996; 174: 1840-8.

<sup>22</sup> Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. Fertil Steril, 1989; 51: 435-8.

<sup>23</sup> Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol, 1991; 77: 754-7.

<sup>24</sup> Alleyassin A., Khademi A., Aghahosseini M., Safdarian L., Badenoosh B., Akbari H. 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: 1661-1666.

<sup>25</sup> 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: 947-7.

<sup>26</sup> Zilber U, Pansky M, Bukovsky I, Golan A. Laparoscopic salpingostomy versus laparoscopic local methotrexate injection in the management of unruptured ectopic gestation. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 600-2.

<sup>27</sup> Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, Van der Veen F. interventions for tubal pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007. Issue 1.

<sup>28</sup> Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 181-185.

<sup>29</sup> Allali S, Andiva S. Hormone chorionique gonadotrope. Feuilles de biologie. 1998, vol. 39, n°222 : 53-58.

<sup>30</sup> Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J Obstet Gynecol. 1992 Sep; 80(3 Pt 2):520-1.

**Thérapeutique** : le traitement médical peut comporter des risques, l'apparition de tout EI attendu ou inattendu doit être remonté rapidement aux CRPV (voir Annexe V).

Un traitement antalgique (à l'exception des anti-inflammatoires non stéroïdiens dont l'utilisation avec le MTX est contre-indiquée ou déconseillée) peut être prescrit afin de contrôler les douleurs pelviennes. »

### 05.3.2 Données de tolérance

Selon le protocole de l'ANSM :

« Dans différentes études les effets indésirables liés au traitement étaient rapportés avec une incidence de 5,5 à 8%, pouvant même atteindre 28% dans d'autres études<sup>31,32</sup>.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient dominés par les alopecies (28%), les douleurs pelviennes (8,2%) et les nausées (4,2%). Les moins fréquents étaient les maux de tête (1,9%), l'asthénie (1,3%), les stomatites (1,3%), la photophobie (1,3%), les pneumopathies et l'hypersensibilité.

Données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV):

16 cas d'EI maternels (38 EI) ont été rapportés entre 1992 et 2013 dans la BNPV. Il s'agit majoritairement de cas graves (75%) dont 2 avec mise en jeu du pronostic vital: notamment des atteintes hépatiques (cytolyse), hématologiques (pancytopenie, thrombopenie, neutropénie, agranulocytose), une pneumopathie, des atteintes cutanées (rash, prurit, toxidermie, nécrose cutanée), une insuffisance rénale. Il s'agissait d'effets connus, avec guérison ou amélioration dans les 14 cas d'évolution documentée.

Données issues de la littérature :

18 cas d'EI publiés sous la forme de cas isolés ont été attribués à l'utilisation de MTX par voie IM, dont 3 cas d'utilisation chez des patientes dialysées et un chez une patiente présentant une tuberculose génitale. Les EI rapportés sont : réaction d'hypersensibilité, phototoxicité, photodermatose, éruption généralisée, dermatite, éruption maculopapuleuse, mucite, alopecie, vomissements, diarrhée, pneumopathies, exacerbation de tuberculose génitale, aplasie médullaire, pancytopenie, atteinte hépatique, insuffisance rénale. Le délai de survenue est généralement inférieur à 7 jours. L'évolution a été compliquée d'un décès dans 3 cas.»

## 05.4 Résumé & discussion

Selon l'ANSM :

« Le MTX à dose unique, avec possibilité d'une dose supplémentaire si la décroissance du taux d'hCG n'est pas satisfaisante, est une modalité de traitement de la GEU dont le rapport bénéfice/risque est présumé favorable, en l'absence de déséquilibre hémodynamique (rupture tubaire). Ce traitement conjugué à la surveillance des taux plasmatiques d'hCG jusqu'à négativation est une alternative optimale au traitement chirurgical<sup>32</sup>.

Sur la base des données scientifiques d'efficacité et de sécurité disponibles (Cf. Annexe III), le rapport bénéfice/risque du MTX est présumé favorable dans la GEU. Ce traitement permet de bloquer le développement du trophoblaste, qui se résorbe ensuite. Le MTX peut aussi être employé après échec du traitement chirurgical conservateur. »

<sup>31</sup> Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence and risk factors Contracept Fertil Sex 1996; 24:135-139;

<sup>32</sup> Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet Gynecol. 2003 Apr; 101(4): 778-84.

## 06 POPULATION CONCERNEE

---

Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) indique que l'incidence est estimée à 2 GEU pour 100 naissances<sup>33</sup>. Sur cette base on peut donc estimer que pour l'année 2013, le nombre de GEU est de 15 632, rapportées aux 781 621 naissances recensées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE)<sup>34</sup>.

Le rapport sur l'état de la santé de la population en France indique qu'en 2008, les établissements de Médecine Chirurgie et Obstétrique (MCO) ont enregistré 12 910 séjours pour GEU ; 27,3% de ces GEU ont bénéficié d'un traitement médicamenteux soit 3 524 séjours<sup>35</sup>. D'autre part, il a été estimé que 30 à 40% des GEU diagnostiquées pourraient relever d'un traitement médical<sup>4</sup>. Compte-tenu de ces données, on peut estimer le nombre de patientes potentiellement concernées, en France, par la RTU du méthotrexate (MTX) dans la GEU compris **entre 3 500 et 6 200 patientes** par an.

## 07 CONCLUSIONS

---

### Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- ▶ La GEU, définie par toute grossesse qui s'implante et se développe en dehors du milieu normal de la nidation, c'est à dire en dehors de l'endomètre tapissant la cavité utérine et ses conséquences délétères.
- ▶ l'absence d'alternative appropriée remboursable à ce jour chez ces patientes;
- ▶ le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt thérapeutique pour les patientes,

**le Collège de la HAS considère que les spécialités à base de METHOTREXATE en solution injectable<sup>1</sup> peuvent faire l'objet d'une prise en charge dérogatoire dans l'indication : « Traitement Médical de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) » si le prescripteur estime qu'elles sont indispensables pour le traitement de ces patientes.**

---

<sup>33</sup> Recommandations pour la pratique clinique : Prise en charge de la grossesse extra-utérine (2003) [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_11.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_11.HTM),

<sup>34</sup> Démographie - Nombre de naissances vivantes - France métropolitaine. <http://www.insee.fr/fr/bases-de-donnees/bsweb/serie.asp?idbank=000436391>,

<sup>35</sup> L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011. <http://www.sante-sports.gouv.fr>, Rubrique « Études, recherche et statistiques »

**Tableau 1 : Indications au traitement médical d'une GEU**

<b>INDICATIONS (critères majeurs liés à la GEU)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Etat hémodynamique stable</li><li>• Taux d'hCG plasmatique &lt; 5000 mUI/ml (le traitement reste envisageable pour un taux compris entre 5000 et 10 000 mUI /ml)</li><li>• GEU visible à l'échographie</li><li>• GEU peu douloureuse</li><li>• Accord de la patiente et sa compliance dans le suivi</li></ul>

**Tableau 2 : Contre-indications au traitement médical d'une GEU**

<b>CONTRE-INDICATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Refus de la patiente (choix formel de la patiente pour un traitement chirurgical)</li><li>• Difficultés de compréhension par la patiente</li><li>• Difficultés de surveillance en ambulatoire (mauvaise compliance de la patiente, éloignement géographique, isolement) ;</li><li>• Contre-indication au MTX (cf. RCP de l'AMM);</li><li>• Etat hémodynamique instable ;</li><li>• Epanchement intra-abdominal de grande abondance ;</li><li>• Douleurs abdomino-pelviennes importantes ;</li><li>• Taux plasmatique d'hCG &gt; 10 000 mUI/ml.</li><li>• Thrombopénie &lt; 50 000 / mm<sup>3</sup> ;</li><li>• Leucopénie &lt; 2 000 / mm<sup>3</sup> ;</li><li>• Anémie avec taux d'Hb &lt; 9 g/dl ;</li><li>• Clairance de la Créatinine &lt; 30 ml/min ;</li><li>• Atteinte hépatique sévère ;</li><li>• Contre-indication à l'administration par voie IM : troubles de la coagulation, traitement anticoagulant en cours.</li></ul>
<p><b>Contre-indications supplémentaires à prendre en compte en cas de localisation tubaire (interstitielle exclue) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sac gestationnel ou hématosalpinx ≥ 4cm ;</li><li>• Activité cardiaque visible.</li></ul>