2025-2026

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Contribution du pharmacien d'officine dans le suivi d'une grossesse extra-utérine traitée par méthotrexate

HAIE Paola
Née le 29/06/2000 à Beaupréau

Sous la direction de M. Clere Nicolas et Mme. Marchais Véronique

Membres du jury
Anne LANDREAU | Président
Nicolas CLERE | Directeur
Véronique MARCHAIS |Co-Directeur
Angèle LANCELIN | Membre
Vincent BROSSARD | Membre

Soutenue publiquement le :
21 septembre 2026

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

(mise à jour 09/04/2026)

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER
Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE
Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine

Mise à jour 09/04/26

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LE ROUX Gaël	TOXICOLOGIE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
ECER		
HASAN Mahmoud	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
AHU		
ROBIN Julien	DISPOSITIFS MEDICAUX	Pharmacie

Mise à jour 09/04/26

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT ET DE RESPECT DE LA CHARTE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Je, soussignée Paola HAIE
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Je déclare également respecter la charte de la Faculté de Santé de l'Université sur l'intelligence artificielle générative dans le cadre de la thèse d'exercice.

signée par l'étudiante le **20** / **08** / **2026**

REMERCIEMENTS

À **Monsieur Nicolas Clere et Madame Véronique Marchais**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour vos conseils de qualité et votre réactivité tout au long de ce travail. J'ai apprécié la rigueur avec laquelle vous avez pu enseigner au cours de mes études.

À **Madame Anne Landreau**, merci d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour vos enseignements de qualité et votre gentillesse.

À **Monsieur Vincent Brossard**, sage-femme, de m'accorder votre présence dans ce jury.

Aux **équipes des pharmacies des Deux Croix et du Haut Anjou**, de m'avoir tant appris lors de mes stages de 6ème année. Merci pour votre accompagnement et votre expertise qui m'ont permis de me perfectionner dans mon exercice de la pharmacie. Merci plus particulièrement à Angèle, Adélie, Marie et Alexandre, pharmaciens d'officine, pour votre encadrement et vos encouragements.

À **Madame Marie-Pierre Vulliemin**, pharmacienne d'officine, de m'avoir encadrée depuis le début de mes études lors des stages de 2ème, 3ème, et 4ème années. Merci pour votre gentillesse et pour tout ce que vous m'avez transmis.

À vous, **Papa, Maman et Eva**, pour votre soutien inconditionnel tout au long de mon parcours. Merci d'avoir cru en moi, dans les bons moments comme dans ceux plus difficiles, de m'avoir toujours guidée dans la bonne direction. Merci pour tous les souvenirs qu'on a pu construire ensemble, pour votre amour. Je suis chanceuse de vous avoir.

REMERCIEMENTS

À **Solène**, merci d'avoir été toujours là pour moi depuis ces nombreuses années. Merci pour tous les moments passés ensemble, pour nos voyages, nos rires et pour ton amitié si précieuse.

À **Romane**, merci pour ton soutien, tes mots, ta bienveillance et pour l'amitié qu'on a pu construire depuis le début de nos années pharma. Je n'oublierai jamais nos journées BU suivies de nos soirées entre potes. Je suis fière d'avoir une amie comme toi et je te souhaite toute la réussite que tu espères.

À **Aurore** (boubou), merci pour tous les moments qu'on a pu partager cette année. Tu n'imagines pas le soutien que tu m'as apporté. Merci pour nos souvenirs, nos rires, notre incroyable été dans les Landes. J'ai hâte des six mois qui nous attendent. Merci pour cette belle amitié.

À **mes copines, Louise et Agathe**, je n'oublierai jamais nos souvenirs ensemble, nos rires, nos week-ends festifs et surtout nos moments passés à Tonton autour d'une bière. Je suis heureuse de vous avoir dans ma vie.

Aux **copines de pharma, Perrine, Louise et Lucie**, merci pour nos soirées « apéro - jeux de société » qui étaient une réelle motivation. Merci pour tous ces moments de rires !

À **Louis**, mon pilier depuis de nombreuses années, heureuse de construire ma vie à tes côtés. Merci pour ton soutien dans chaque étape de mon parcours, merci d'avoir toujours cru en moi, même dans les moments de doute. Merci pour tout l'amour que tu me portes.

Table des matières

Introduction *1*

Grossesses extra-utérines : généralités *3*

1. Physiopathologie **3**

1.1. Les différentes localisations 3

1.2. Incidence 4

1.3. Facteurs de risques 4

2. Clinique : signes et complications **4**

3. Diagnostic **5**

3.1. La biologie 5

3.2. L'imagerie 6

4. Prise en charge **6**

4.1. Le score de Fernandez 7

4.2. Les méthodes chirurgicales 7

4.2.1. Le traitement chirurgical conservateur : la salpingotomie 7

4.2.2. Le traitement chirurgical radical : la salpingectomie 8

4.3. Les méthodes non-chirurgicales 8

4.3.1. L'expectative 8

4.3.2. Le traitement médical par méthotrexate 8

a) Mécanisme d'action du méthotrexate 8

Structures chimiques de l'acide folique et du méthotrexate 8

Rôle de l'acide folique dans la synthèse des acides nucléiques 9

Pharmacologie du méthotrexate 11

b) Cadre de prescription compassionnelle 13

c) Critères de sélections pour traiter une grossesse extra-utérine par méthotrexate 14

Selon les symptômes 14

Selon le taux de ß-HCG 14

Selon le résultat de l'échographie 14

Selon un score pré-thérapeutique 14

Selon les antécédents de grossesse extra-utérine 15

d) Contre-indications au traitement médicamenteux par méthotrexate 15

Étude de la toxicité du méthotrexate dans le cadre des grossesses extra-utérines 18

1. Toxicité maternelle : risques chez la femme 18

1.1. Bilan pré-thérapeutique 18

1.2. Effets indésirables du méthotrexate dans le cadre de la prise en charge d'une grossesse extra-utérine 19

1.3. Surveillance post-administration 21

1.3.1. Surveillance clinique, biologique et échographique 21

1.3.2. Déclaration des effets indésirables 22

2. Toxicité fœtale : quels risques en cas de grossesse de localisation indéterminée ? 23

2.1. Rappel : grossesse de localisation indéterminée 23

2.2. Mécanisme de toxicité fœtale du méthotrexate 24

2.2.1. Embryopathie au méthotrexate 24

2.2.2. Autres issues possibles de l'exposition fœtale 24

2.3. Données cliniques spécifiques aux grossesses de localisation indéterminées traitées par méthotrexate 25

2.3.1. Cas rapportés dans la littérature 25

2.3.2. Risque réel vs risque théorique 26

3. Étude de la toxicité sur la fertilité future 27

3.1. Mécanismes potentiels de toxicité du méthotrexate sur la fertilité 27

3.1.1. Effets sur la fonction ovarienne 27

3.1.2. Effets sur la réserve ovarienne 28

3.2. Évaluation de la fertilité après traitement par méthotrexate d'une grossesse extra-utérine 30

3.2.1. Délai avant reprise des cycles ovulatoires et d'une grossesse ultérieure 30

3.2.2. Taux de grossesse intra-utérine après traitement par méthotrexate 31

4. Comparaison méthotrexate *versus* traitement chirurgical 31

4.1. Comparaison du profil de tolérance et de toxicité 32

4.2. Impact sur la fertilité future 33

Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patientes traitées par méthotrexate *34*

1. Le pharmacien d'officine : un acteur de la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse dans le suivi ambulatoire **34**

1.1. Un rôle inscrit dans les missions officinales 34

1.2. L'analyse pharmaceutique structurée de l'ordonnance de sortie 34

1.3. Interactions médicamenteuses à haut risque : exemples concrets 35

2. Éducation thérapeutique et accompagnement de la patiente à l'officine **37**

2.1. Connaissance et gestion des effets indésirables attendus 37

2.2. Conseils pratiques associés 38

2.3. Favoriser l'adhésion au suivi biologique 38

3. Surveillance de l'efficacité et détection des signes d'échec ou de complications **39**

3.1. Critères de succès du traitement *versus* signes d'échec thérapeutique 39

3.2. Surveillance de la tolérance au MTX 40

4. Le pharmacien, maillon de la coordination interprofessionnelle **41**

4.1. Une nécessité imposée par le parcours de soins de la patiente 41

4.2. Les outils au service de la coordination ville-hôpital 41

4.3. Écoute, orientation et articulation avec les autres professionnels de santé 42

5. Proposition d'un outil pratique : fiche mémo « GEU-MTX » **43**

Conclusion *47*

Bibliographie *48*

Table des matières *54*

Table des tableaux *57*

Table des illustrations *58*

Annexes *59*

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AMH	Anti-Mullerian hormone
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CPC	Cadre de prescription compassionnelle
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
DHF	Dihydrofolate
DHFR	Dihydrofolate réductase
DIU	Dispositif intra-utérin
dTMP	Désoxythymidine mono-phosphate
dUMP	Désoxyuridilate mono-phosphate
EI	Effets indésirables
EIGS	Effets indésirables graves associés aux soins
FIV	Fécondation in-vitro
FIV ICSI	Fécondation in-vitro par injection cytoplasmique de spermatozoïdes
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GEU	Grossesse extra-utérine
GIU	Grossesse intra-utérine
GLI	Grossesse de localisation indéterminée
MTX	Méthotrexate
NFS	Numération Formule Sanguine
PMA	Procréation médicalement assistée
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SHMT	Sérine hydroxy-méthyltransférase
THF	Tétrahydrofolate
TS	Thymidilate synthase

Introduction

La grossesse extra-utérine (GEU) représente une des urgences gynécologiques les plus redoutées en gynécologie. L'implantation de l'œuf fécondé en dehors de la cavité utérine peut entrainer de lourdes conséquences. Elles constituent une cause majeure de morbi-mortalité maternelle au premier trimestre de grossesse.

Si le traitement chirurgical a longtemps été le seul recours thérapeutique, l'introduction du traitement médical par méthotrexate (MTX) a permis d'améliorer la stratégie de prise en charge des GEU dans les formes non compliquées. Initialement utilisé en oncologie, rhumatologie et dermatologie, le MTX est aujourd'hui largement utilisé selon un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour traiter les GEU sélectionnées soigneusement selon des critères cliniques, biologiques et échographiques. Cependant l'utilisation de ce traitement n'est pas sans risque. Agissant comme antimétabolite, le MTX possède un profil de toxicité bien documenté, à l'origine de nombreux effets indésirables. Ces derniers doivent être surveillés rigoureusement, d'autant plus que le suivi des patientes s'effectue en ambulatoire. Par ailleurs, la question de l'impact du MTX sur la fertilité future constitue un enjeu majeur pour des patientes jeunes et en âge de procréer, tout comme le risque de toxicité fœtale dans les situations de grossesse de localisation indéterminée (GLI).

Dans ce contexte de suivi ambulatoire, le pharmacien d'officine trouve toute sa place. Professionnel de santé de proximité, accessible sans rendez-vous et souvent au-delà des horaires des cabinets médicaux, il représente finalement un maillon essentiel de la chaîne de soins. Sa contribution se fait dans le conseil sur les effets indésirables et les interactions médicamenteuses, dans la surveillance de l'observance du suivi biologique, dans la détection précoce des signes d'échec ou des complications et enfin dans le soutien psychologique qu'il peut apporter aux patientes.

Cette thèse a pour objectif de démontrer en quoi le pharmacien d'officine peut contribuer au suivi d'une GEU traitée par MTX. Dans un premier temps, nous rappellerons les généralités sur les GEU (physiopathologie, signes cliniques, diagnostic et prise en charge) en portant une attention particulière sur le MTX et son mécanisme d'action dans ce contexte. Puis, la toxicité du MTX dans ce cadre spécifique sera étudiée (maternelle, fœtale et sur la fertilité future). Finalement, il sera démontré comment le pharmacien d'officine peut et doit jouer un rôle auprès de ces patientes, tant sur le plan médical que psychologique.

Grossesses extra-utérines : généralités

1. Physiopathologie

Une GEU est définie par une implantation anormale de l'œuf fécondé. Physiologiquement, il s'implante au niveau de l'endomètre mais peut, dans certains cas, s'implanter anormalement en dehors de la cavité utérine. On parle alors de grossesse ectopique ou de GEU. Ce type de grossesse n'est pas viable, elle ne peut être portée à terme et finit par involuer ou dans le pire des cas, par se rompre pouvant entraîner de lourdes conséquences[1].

1.1. Les différentes localisations

Les GEU peuvent présenter différentes localisations. Le plus souvent, les GEU sont tubaires mais de façon plus rare, elles peuvent aussi être ovariennes ou abdominales. Elles peuvent même exceptionnellement se retrouver dans le col de l'utérus (grossesse cervicale) ou sur une cicatrice de césarienne (grossesse isthmique) (figure 1).

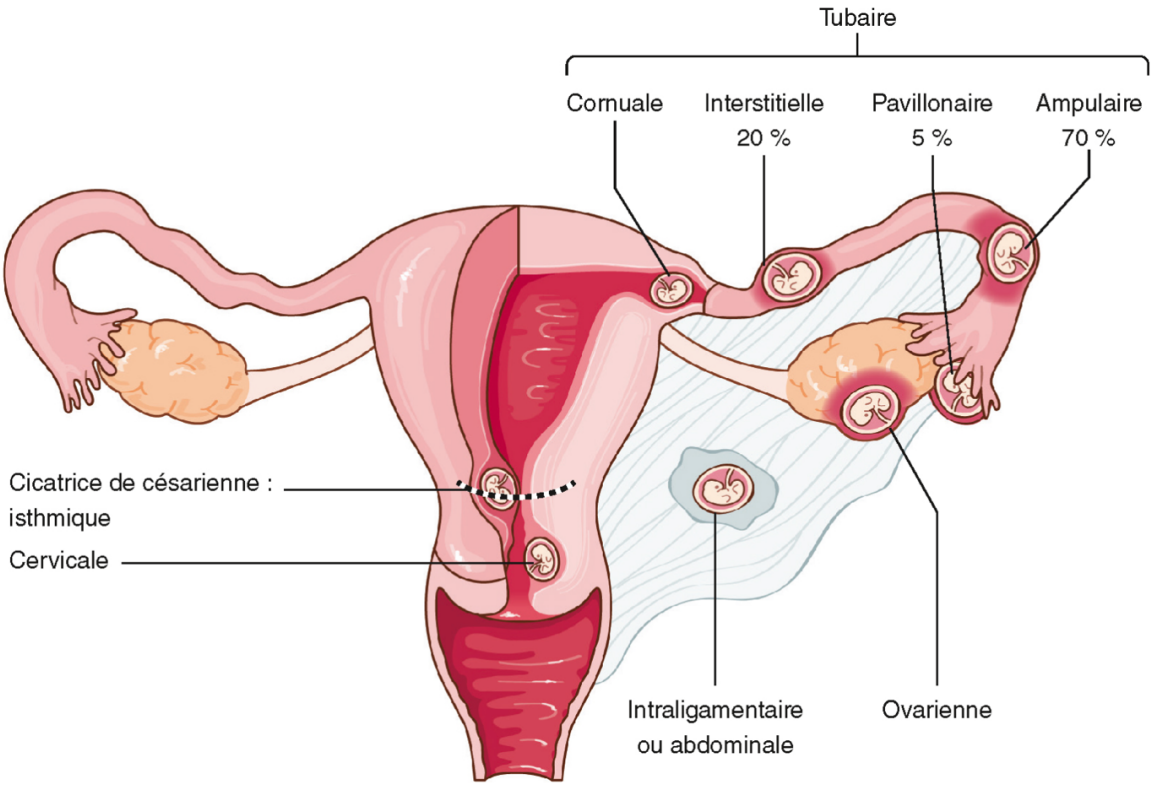


Figure 1 : Localisation des différentes GEU[2]

1.2. Incidence

Les GEU concernent 2% des grossesses diagnostiquées en France soit environ 14000 grossesses par an[2]. Cette incidence serait en constante augmentation. Aujourd'hui elle constitue la première cause de mortalité maternelle en début de grossesse[3].

1.3. Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés comme étant associés à la survenue d'une GEU. Le principal facteur est la survenue d'infections pelviennes, le plus souvent dues à *Chlamydia trachomatis*. Les antécédents chirurgicaux au niveau tubaire ou de manière plus générale au niveau pelvien augmentent aussi le risque de GEU. De même, une femme ayant déjà souffert d'une GEU est plus susceptible d'en développer une autre. L'endométriose constitue également un facteur de risque. D'autres éléments sont impliqués, comme le tabagisme et l'âge maternel avancé (>35 ans)[4].

Certaines méthodes de contraception s'avèrent être des facteurs de risque. Par exemple, bien que le dispositif intra-utérin (DIU) soit conçu pour prévenir les grossesses, lorsqu'une conception survient malgré le DIU placé, le risque de GEU est proportionnellement plus élevé que celui d'une grossesse intra-utérine (GIU). De la même manière, si l'on considère les GEU survenant à la suite d'un échec de contraception (par opposition aux GEU par échec de reproduction), la contraception orale par microprogestatifs ainsi que la stérilisation tubaire sont également des facteurs de risque[4].

Enfin, l'incidence de la GEU serait augmentée avec certaines techniques de procréation médicalement assistée comme la fécondation *in vitro* (FIV) ou la FIV par injection cytoplasmique de spermatozoïdes (FIV ICSI)[5].

2. Clinique : signes et complications

La principale complication d'une GEU est la rupture de la structure anatomique contenant le fœtus pouvant provoquer une hémorragie sévère, parfois mortelle

pour la mère. Plus cette rupture survient tardivement, plus la mortalité est élevée[1].

La symptomatologie d'une GEU peut être bruyante ou absente, notamment si la rupture n'a pas encore eu lieu. Au départ les symptômes s'apparentent à ceux d'une grossesse physiologique. Une aménorrhée, une tension mammaire, des crampes abdominales peuvent être retrouvées. Les signes cliniques qui peuvent faire penser à une GEU sont des douleurs pelviennes spontanées ou provoquées ainsi que des métrorragies. Au moment de la rupture, une vive douleur peut être ressentie, suivie d'une syncope, d'un choc hémorragique ou d'une péritonite[1].

3. Diagnostic

Un diagnostic rapide est essentiel afin d'améliorer le pronostic vital. Il repose sur des critères cliniques, biologiques et échographiques.

Une GEU doit être suspectée chez toute femme en âge de procréer, présentant une aménorrhée secondaire (ou dernières règles anormales) associée à des douleurs pelviennes (unilatérales) et/ou des métrorragies[4].

La première étape du diagnostic repose sur un test urinaire de grossesse. Quel que soit son résultat, en présence de signes cliniques évocateurs d'une GEU, un dosage plasmatique des ß-hCG ainsi qu'une échographie pelvienne sont réalisés[1].

3.1. La biologie

L'hCG est l'hormone sécrétée au cours d'une grossesse. Son taux atteint un pic à la fin du premier trimestre. Il décroît ensuite et donne un plateau jusqu'à l'accouchement. Dans le cadre d'une GEU, le dosage sérique des ß-hCG est positif, souvent bas comparé à l'âge gestationnel. Des dosages répétés de cette hormone lors d'une GEU montrent une évolution irrégulière[1].

Le dosage de la progestérone est un élément d'orientation supplémentaire bien que peu disponible en pratique[2]. Ce n'est en aucun cas un critère diagnostique

mais il peut aider à orienter, notamment si le taux de β-hCG est indéterminé ou que l'échographie est non concluante. Cette hormone est synthétisée par le corps jaune sous l'effet de trophoblaste actif. En cas de grossesse pathologique, le taux de progestérone diminue rapidement. Ce dosage est donc le reflet de l'évolution de la grossesse. En effet, si le taux de progestérone est supérieur à 25 ng/mL, la grossesse est évolutive. En revanche, si ce taux est inférieur à 5 ng/mL, une GIU d'évolution normale est exclue[4].

3.2. L'imagerie

A l'échographie, en plus de la mise en évidence de l'absence d'une GIU, d'autres signes sont en faveur d'une GEU comme la présence d'une masse pelvienne complexe localisée au niveau des annexes ou la présence d'un liquide libre dans le cul-de-sac de Douglas (espace anatomique faisant partie du péritoine, situé dans le bas de l'abdomen, entre l'utérus et le vagin chez la femme). Dans certains cas, l'échographie révèle une vacuité utérine alors que la patiente présente une élévation du taux de ß-hCG, dans ce cas on parle de GLI.

Si le diagnostic reste incertain et que l'état de la patiente est stable, une surveillance ambulatoire de son taux de ß-hCG est nécessaire. Si le taux n'augmente pas ou qu'il décroit, le diagnostic de fausse couche spontanée ou de GEU est fortement probable[1].

4. Prise en charge

Dès lors que le diagnostic est posé, plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles. La prise en charge de la GEU est une urgence en raison des risques énoncés auparavant.

Quatre options thérapeutiques permettent la prise en charge des GEU[1]. Elles peuvent être classées en deux catégories : les méthodes chirurgicales et non chirurgicales. Le score de Fernandez est un outil permettant de déterminer la prise en charge la plus adaptée[4].

4.1. Le score de Fernandez

Le score de Fernandez a été créé par le Professeur Hervé Fernandez. Il repose sur une combinaison de critères cliniques, biologiques et échographiques, et permet d'évaluer l'activité trophoblastique. Il s'agit d'un score pronostique, destiné à estimer la probabilité de succès d'un traitement médicamenteux par MTX. Le score obtenu constitue ainsi un élément clé dans l'orientation thérapeutique.

Tableau 1 : Score de Fernandez[4]

Score	1	2	3
Terme (Jours d'aménorrhée)	> 49	42 - 49	≤ 42
ß-hCG (mUI/mL)	≤ 1000	1000 - 5000	> 5000
Progestérone (ng/mL)	≤ 5	5 - 10	> 10
Douleur	Absente	Provoquée	Spontanée
Hématosalpinx (cm)	≤ 1	1 - 3	> 3
Hémopéritoine (mL)	0	1 - 100	> 100

Un score total inférieur à 13 suggère une prise en charge médicamenteuse possible, tandis qu'un score supérieur ou égal à 13 oriente davantage vers une prise en charge chirurgicale.

4.2. Les méthodes chirurgicales

4.2.1. Le traitement chirurgical conservateur : la salpingotomie

La salpingotomie est une méthode chirurgicale conservatrice pouvant être pratiquée par cœlioscopie ou par laparotomie. Cette intervention consiste à ouvrir la trompe de Fallope par une incision permettant d'évacuer la GEU. Du fait du caractère « conservateur » de cette méthode, les patientes ne verront pas leur fertilité diminuer. La salpingotomie par coelioscopie est la méthode de référence car elle est à visée diagnostique et thérapeutique. Elle peut ainsi

confirmer le diagnostic, préciser la localisation de la grossesse et permettre l'évacuation de la GEU. Un des inconvénients de cette méthode est le risque de persistance de cellules trophoblastiques nécessitant une surveillance de la diminution du taux de ß-hCG et un suivi important de la patiente. Dans certains cas, lorsque la décroissance du taux de ß-hCG n'est pas suffisante, un traitement médical par injection de MTX peut être envisagé[6]. Le mécanisme d'action sera abordé en détail dans une section spécifique ci-après.

4.2.2. Le traitement chirurgical radical : la salpingectomie

La salpingectomie est une méthode qui consiste à retirer la trompe de Fallope avec la GEU à l'intérieur *via* une cœlioscopie. Cette technique est indiquée seulement dans certains cas tels qu'une rupture de la GEU, l'existence d'une hémorragie non résolutive initiale ou après salpingotomie, un hématosalpinx supérieur ou égal à 6 cm, une reconstruction tubaire ou si la patiente ne désire plus de grossesse[1,4].

4.3. Les méthodes non-chirurgicales

4.3.1. L'expectative

La prise en charge par l'expectative consiste à n'utiliser ni la chirurgie, ni de traitement médical comme le MTX. Il s'agit d'une méthode conservatrice. L'abstention thérapeutique est réservée aux GEU peu actives. Selon la littérature, 88% des GEU pour lesquelles le taux de ß-hCG est inférieur à 200 mUI/mL se résorbent spontanément[6]. Si une patiente est éligible à suivre cette méthode, le taux de ß-hCG sera surveillé toutes les 48 heures jusqu'à l'observation d'une nette décroissance. La surveillance est poursuivie une fois par semaine jusqu'à guérison complète.

4.3.2. Le traitement médical par méthotrexate

Le traitement médicamenteux par MTX constitue une option thérapeutique pour certaines femmes dans la prise en charge de la GEU.

a) Mécanisme d'action du méthotrexate

Structures chimiques de l'acide folique et du méthotrexate

Le MTX (acide 4-amino-10-méthylfolique) est une molécule faisant partie de la famille des antimétabolites. Il agit sur des cellules à croissance rapide comme celles de la grossesse.

En raison de son analogie structurale avec l'acide folique, le MTX peut interférer avec les voies physiologiques qui en dépendent. En effet, ces deux molécules présentent trois parties communes : le noyau ptéridine, l'acide para-amino-benzoïque et le glutamate. Les structures chimiques comparées du MTX et de l'acide folique sont présentées en figure 2.

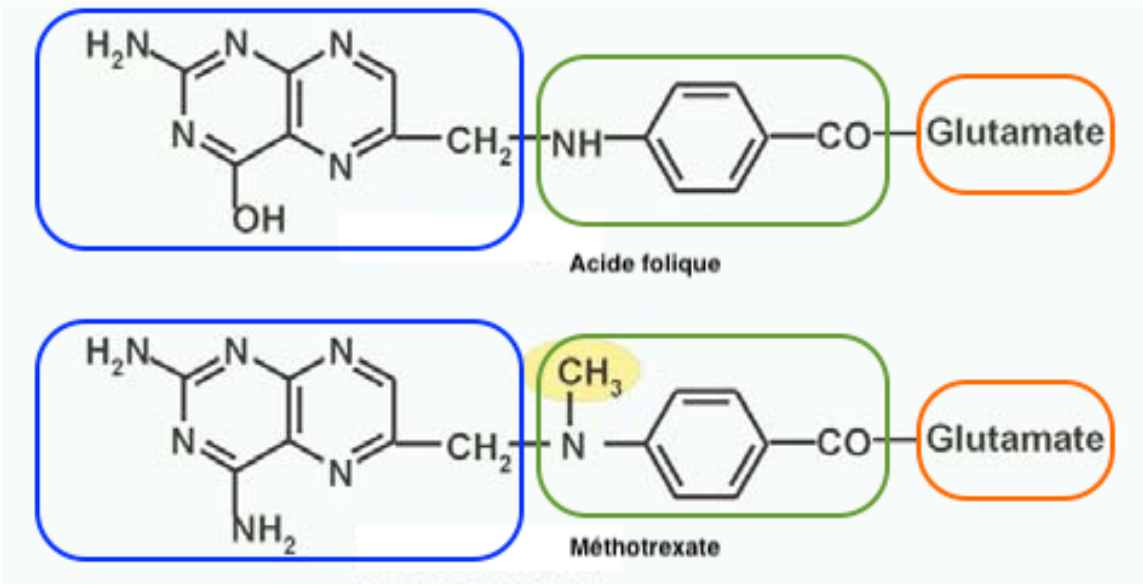


Figure 2 : Structures chimiques comparées du méthotrexate et de l'acide folique[7]

Rôle de l'acide folique dans la synthèse des acides nucléiques

Pour comprendre le mécanisme d'action du MTX, il est important de s'intéresser au métabolisme de l'acide folique, indispensable pour la synthèse des acides nucléiques. En effet, les folates interviennent dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par la synthèse de la désoxythymidine monophosphate (dTMP).

L'acide folique, communément appelé vitamine B9 intervient dans de nombreux processus biologiques importants tels que la croissance, la prolifération, la

différenciation, *etc*. Les besoins sont particulièrement importants pour toutes les cellules à croissance rapide (embryon, fœtus, cellules cancéreuses, …)[8].

Les formes indispensables à l'activité biologique sont obtenues par des réductions à partir de l'acide folique. Dans un premier temps, elle subit une réduction en acide dihydrofolique (DHF), molécule elle-même réduite en acide tétrahydrofolique (THF). Ces deux réductions se font grâce à la dihydrofolate réductase (DHFR) et par fixation d'atomes d'hydrogène apportés par la vitamine B3 (figure 3)[8].

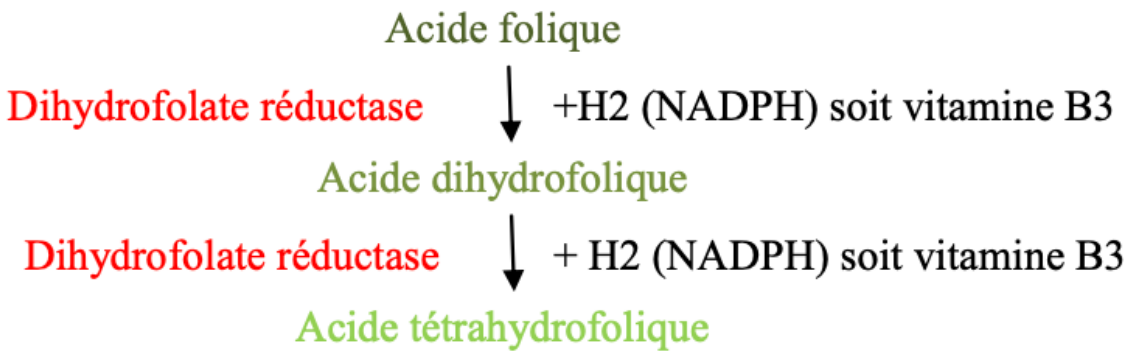


Figure 3 : Réduction de l'acide folique[8]

Le THF peut fixer des radicaux monocarbonés sur ses atomes d'azote N5 et/ou N10 permettant certaines réactions enzymatiques[8]. La fixation de groupements méthylène au niveau des atomes d'azote N5 et N10 du THF *via* la sérine hydroxy-méthyltransférase (SHMT) permet l'obtention du N5-N10-méthylène-tétrahydrofolate nécessaire à la production de dTMP à partir du désoxyuridilate-mono-phosphate (dUMP). Cette réaction est catalysée par la thymidylate synthase (TS), une des enzymes ciblées par le mécanisme d'action du MTX (figure 4)[9].

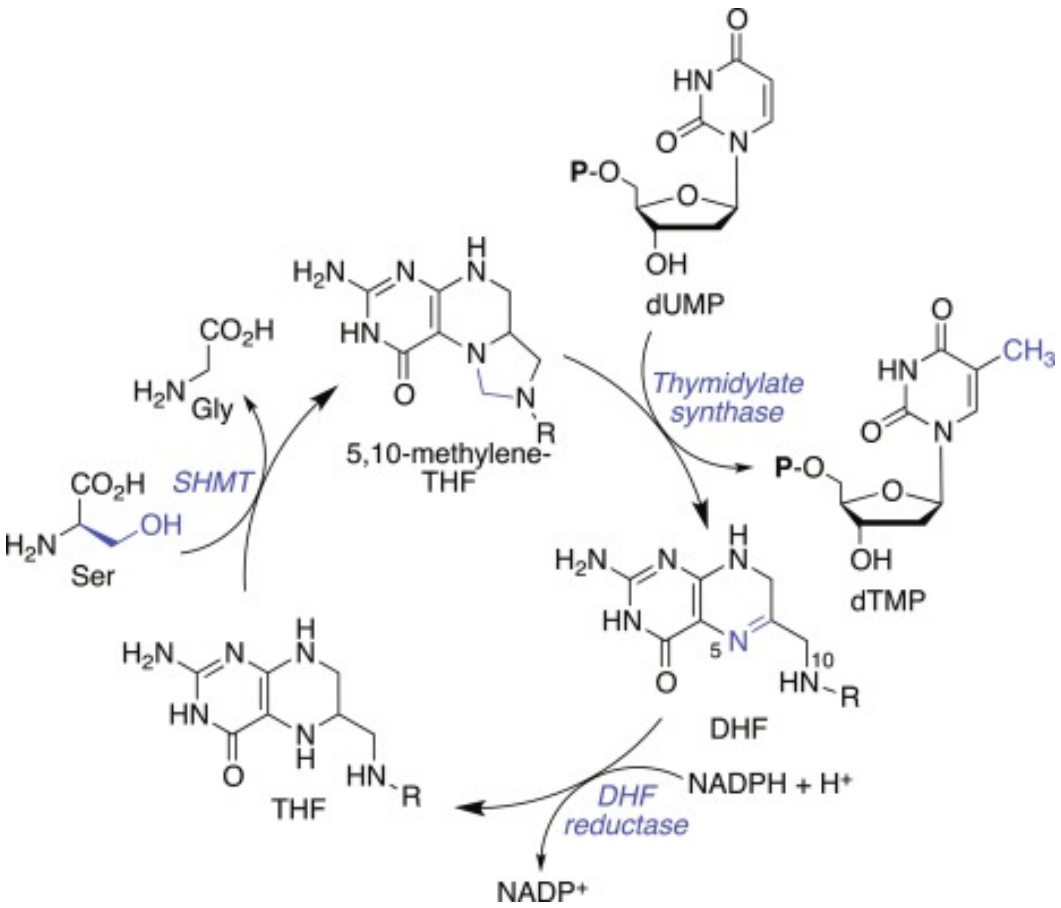


Figure 4 : Cycle de la thymidylate synthase et implication du THF dans la synthèse du dTMP[9]

Pharmacologie du méthotrexate

Le MTX est un agent antinéoplasique et immunosuppresseur appartenant à la classe des antimétabolites. Son mécanisme d'action repose majoritairement sur l'inhibition non spécifique de la DHFR, enzyme indispensable à la synthèse du THF. Il s'agit donc d'une inhibition de la voie des folates dès sa première étape, les folates étant indispensables à la synthèse de novo des bases puriques et d'une base pyrimidique, la thymidine, et donc à la synthèse d'ADN et d'acide ribonucléique (ARN). D'autre part, il inhibe également la TS, autre enzyme impliquée dans la synthèse des bases puriques (figure 5). Finalement, cette molécule est responsable de l'inhibition de la prolifération cellulaire.

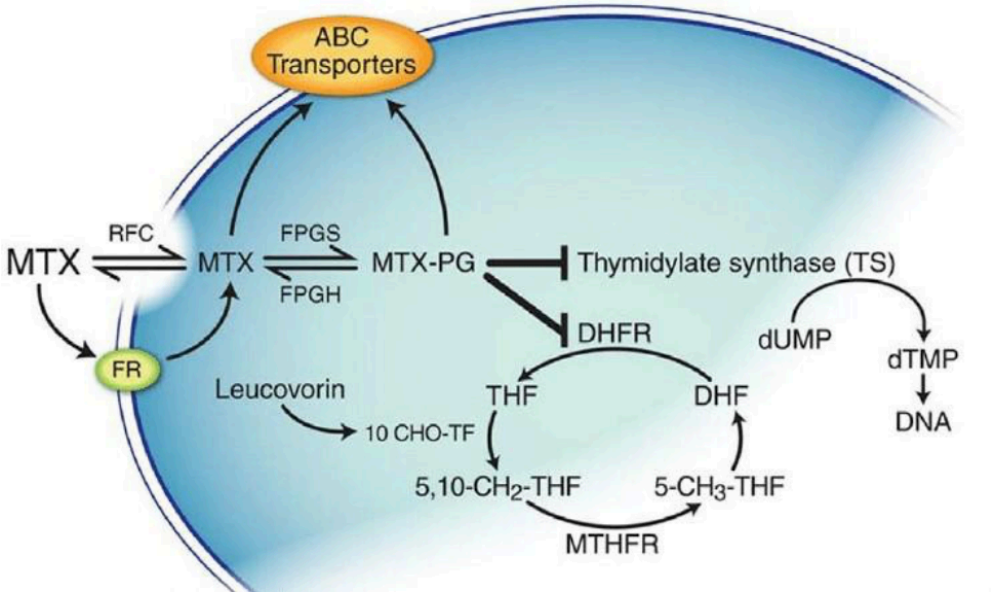


Figure 5 : Mécanisme d'action du méthotrexate[10]

En bloquant cette voie métabolique, le MTX empêche la prolifération des cellules à division rapide, telles que les cellules de la moelle osseuse, des muqueuses buccales et intestinales, de l'épithélium respiratoire, les cellules malignes ainsi que les cellules du tissu trophoblastique. Son mécanisme d'action permet ainsi son utilisation non seulement en oncologie mais également dans certaines indications non tumorales comme les maladies auto-immunes et les grossesses ectopiques[11].

Cependant, cette inhibition n'étant pas spécifique aux cellules pathologiques, elle affecte également les cellules saines à renouvellement rapide, expliquant la survenue d'effets indésirables parfois graves, détaillés dans une partie ultérieure.

Dans le cadre d'une GEU, le MTX est utilisé à visée thérapeutique pour interrompre le développement trophoblastique. Les cellules trophoblastiques possèdent une activité mitotique intense et rapide au début de la grossesse. Elles sont donc particulièrement sensibles aux effets du MTX. L'administration de ce médicament entraîne une nécrose progressive du tissu trophoblastique, interrompant ainsi la croissance de la grossesse ectopique et permettant sa résorption spontanée par l'organisme.

b) Cadre de prescription compassionnelle

Le MTX est une molécule très largement utilisée dans le traitement des GEU bien que cette indication ne figure pas dans son autorisation de mise sur le marché (AMM). En France, le MTX possède une AMM qui couvre plusieurs indications, en oncologie, en rhumatologie et en dermatologie en fonction de la forme galénique, de la voie d'administration et de la dose. En effet, il est indiqué dans le traitement de certains cancers tels que les leucémies aiguës lymphoblastiques, les lymphomes non hodgkiniens, certaines tumeurs trophoblastiques, et certains cancers solides comme l'ostéosarcome, le sein ou la vessie[12]. De plus, il est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde mais également pour des formes sévères de psoriasis[13]. L'utilisation de cette molécule dans la prise en charge des GEU est encadrée par un CPC. Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L.5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament non conforme à son AMM, afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Aujourd'hui, en France, le nombre de patientes concernées par le CPC, pour le MTX dans le cadre d'une GEU, serait compris entre 3500 et 4700 patientes par an[14].

Dans ce cadre, la prescription du MTX est réservée aux spécialistes en gynécologie-obstétrique et son usage est exclusivement hospitalier. La prescription doit se faire selon plusieurs critères : GEU asymptomatique ou pauci symptomatique, taux de ß-HCG < 5000 mUI/mL (envisageable tout de même si taux d'HCG compris entre 5000 et 10000 mUI/mL), GEU visible à l'échographie. L'accord de la patiente doit être obtenu avant d'initier le traitement.

Si tous les critères sont respectés, le traitement par MTX est réalisable à raison d'une administration unique par voie intramusculaire à la dose de 1mg/kg ou 50 mg/m^2.

c) Critères de sélections pour traiter une grossesse extra-utérine par méthotrexate

Le recours au MTX dans les GEU repose sur plusieurs critères détaillés dans les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)[15].

Selon les symptômes

La clinique de la GEU est, dans les études de référence, le critère majeur pour décider d'un traitement par MTX. En effet, selon les recommandations, 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, un malaise ou état hémodynamique instable qui devront être traitées par chirurgie urgente (avis d'experts).

Selon le taux de ß-HCG

Selon le CNGOF, le taux de ß-hCG initial est un facteur pronostic majeur de la réussite du traitement par MTX. Il est cependant difficile de trouver une valeur seuil au-delà de laquelle ce traitement est inefficace. L'existence de plusieurs études à ce sujet montre un choix de valeur seuil qui diffère[16]. Compte tenu de résultats avec moins de 50% de patientes ayant une normalisation du taux de ß-hCG pour un taux initial de plus de 5000 UI/L, il est licite de proposer le MTX pour des taux pré-thérapeutiques inférieurs ou égaux à 5000 UI/L.

Selon le résultat de l'échographie

Le traitement par MTX est contre-indiqué en cas d'existence d'un hémopéritoine au-delà du pelvis en raison du risque de saignement actif persistant. Aussi, l'existence d'une activité cardiaque, d'un sac gestationnel visible, signes d'une grossesse évolutive/ d'un terme avancé sont des facteurs de risques d'échec du traitement par MTX.

Selon un score pré-thérapeutique

Deux scores ont été évalués, celui de Fernandez (*détaillé en partie 4.1 de la première partie sur les généralités*) et le score d'Elito fonctionnant également

selon un algorithme de points et basé sur des critères cliniques, biologiques et échographiques. L'utilisation des scores est utile mais, peu réalisable en pratique donc non recommandé pour évaluer l'indication du MTX dans la GEU tubaire.

Selon les antécédents de grossesse extra-utérine

L'administration du MTX à des patientes ayant un antécédent de traitement de GEU quel qu'il soit, n'est pas recommandé. En effet, il s'agit d'un facteur de risque d'échec du traitement médicamenteux.

d) Contre-indications au traitement médicamenteux par méthotrexate

Le MTX n'est pas un traitement anodin, justifiant l'importance de rappeler les contre-indications à son utilisation, telles que précisées dans son résumé des caractéristiques du produit (RCP)[17].

En inhibant la synthèse d'ADN, le MTX empêche la prolifération des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Par ce mécanisme, le MTX est responsable d'une toxicité hématologique importante. Ainsi, il est formellement contre-indiqué en cas d'affections sanguines graves préexistantes telles qu'une hypoplasie de la moelle osseuse, une leucopénie, une thrombocytopénie ou une anémie importante.
Selon les données pharmacocinétiques du MTX, cette molécule est principalement métabolisée au niveau hépatique en 17-OH MTX, faiblement actif sur la DHFR. L'élimination du MTX et de son principal métabolite se fait essentiellement par voie rénale[18]. De ce fait, les patientes souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique ne se verront pas injecter ce médicament. En effet, une altération de ces fonctions pourrait induire une accumulation toxique de la molécule.

Par ailleurs, une insuffisance respiratoire chronique contre-indique également son utilisation en raison de sa potentielle toxicité pulmonaire (rare mais grave).
Le MTX est formellement contre-indiqué chez les femmes allaitantes du fait de son passage dans le lait maternel. L'exposition du nourrisson allaité au MTX peut

entraîner une toxicité significative notamment au niveau hématologique et immunologique.

De plus, le MTX exerce un effet immunosuppresseur pouvant aggraver une immunodépression préexistante. C'est pourquoi il est formellement contre-indiqué chez des patientes immunodéficientes. La présence d'une infection active contre-indique également son emploi, car cela pourrait aggraver l'infection. Par ailleurs, l'administration récente de vaccins vivants atténués constitue une autre contre-indication importante en raison du risque de développer une infection vaccinale.
Enfin, certains médicaments doivent être proscrits avec le MTX comme le probénécide, le triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole), le phénylbutazone, l'acide acétylsalicylique, car ils peuvent réduire la clairance rénale du MTX, entraînant une accumulation de ce dernier et augmentant ainsi le risque de toxicité hématologique ou rénale. D'autres médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les pénicillines, la ciprofloxacine et l'acitrétine constituent des associations déconseillées avec le MTX. Il est ainsi nécessaire, avant toute injection de MTX, de faire préciser par la patiente l'intégralité de ses traitements, automédication comprise, dans le but d'éviter toute interaction avec le MTX[18]
Ces précautions visent à éviter les complications graves liées à l'immunomodulation induite par le traitement. Ainsi, une évaluation médicale complète, incluant le statut infectieux et immunitaire de la patiente, est indispensable avant toute décision thérapeutique.

Des contre-indications plus spécifiques au contexte de la GEU doivent également être prises en considération[14]. Le traitement par MTX ne sera pas possible si la patiente présente une altération des paramètres vitaux (hypotension, tachycardie, signes de choc) traduisant un état hémodynamique instable, signe d'une urgence chirurgicale. Sur le plan clinique, la présence d'un épanchement intra-abdominal abondant et/ou des douleurs abdomino-pelviennes sévères suggère une complication évolutive contre indiquant l'usage du traitement médical. Enfin, en cas de localisation tubaire de la GEU, la présence d'un sac

gestationnel avec activité cardiaque, ou d'un hématosalpinx mesurant plus de 4 centimètres constitue une contre-indication formelle à l'utilisation du MTX en raison du risque d'échec thérapeutique et de complications.

L'évaluation rigoureuse du terrain médical de la patiente est donc indispensable avant toute administration de ce traitement.

Étude de la toxicité du méthotrexate dans le cadre des grossesses extra-utérines

1. Toxicité maternelle : risques chez la femme

Dans le cadre de la prise en charge des GEU, la toxicité du MTX est principalement appréhendée à travers ses effets indésirables (EI) bien documentés.

Comme mentionné précédemment, la dose de MTX administrée dans le cadre d'une GEU correspond généralement à 1 mg/kg ou 50 mg/m² en une injection intra-musculaire unique. À titre de comparaison, les posologies utilisées en oncologie varient de 15 à 50 mg/m² dans les schémas conventionnels et peuvent atteindre jusqu'à 12 000 mg/m² dans les protocoles de haute dose. Dans les maladies auto-immunes chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis sévère, les doses sont nettement plus faibles, de l'ordre de 7,5 à 25 mg par semaine[19]. Ainsi, la dose administrée dans le cadre d'une GEU peut être considérée comme intermédiaire : notablement plus élevée que celles prescrites en pathologies auto-immunes, mais largement inférieure aux posologies requises en oncologie. Ceci explique que, même si le risque d'EI sévères reste limité, l'apparition de certains EI du MTX demeure possible dans la prise en charge des GEU. Ces effets se répartissent en deux catégories : les EI dose-dépendants, relativement fréquents, touchant principalement les tissus à renouvellement cellulaire rapide, et les EI non liés à la dose, dont la survenue reste indépendante de l'exposition cumulée.

1.1. Bilan pré-thérapeutique

L'administration de MTX nécessite une évaluation préalable afin de prévenir de potentielles complications toxiques. Le bilan pré-thérapeutique constitue une étape essentielle en amont du traitement médicamenteux. Les objectifs étant de confirmer la faisabilité du traitement par MTX, d'en évaluer la tolérance potentielle et donc de sécuriser l'administration, de dépister les contre-indications et d'avoir un point de comparaison pour le suivi post-traitement.

Une évaluation clinique précède la prescription. Elle prend en compte l'état général de la patiente, ses antécédents médicaux, ses traitements en cours afin de vérifier l'absence de contre-indication médicamenteuse. Des examens gynécologiques et échographiques s'ajoutent à l'évaluation clinique.

Un bilan biologique pré-thérapeutique doit être réalisé. Ce dernier comprend une numération formule sanguine (NFS) dans le but de dépister une cytopénie préexistante contre-indiquant le traitement, ainsi qu'un bilan d'hémostase (TP, TCA) en raison de la toxicité sanguine du MTX. Il comprend également une évaluation des fonctions rénales (dosage de la créatinine sanguine et de la clairance) et hépatiques (dosage des transaminases ASAT et ALAT) dans le but d'apprécier le bon fonctionnement des organes de métabolisation et de filtration. Le bilan inclut le dosage des ß-hCG, valeur de base nécessaire au suivi thérapeutique et à l'évaluation de l'efficacité du traitement[14].

Enfin, l'absence de contre-indication doit être vérifiée (allaitement, grossesse intra-utérine évolutive, insuffisance rénale et/ou hépatique, immunodépression, pathologie hématologique, antécédents de réaction d'hypersensibilité au MTX).

1.2. Effets indésirables du méthotrexate dans le cadre de la prise en charge d'une grossesse extra-utérine

Les EI rapportés lors de la prise en charge d'une GEU par MTX sont le plus souvent dose-dépendants. Ils relèvent généralement d'une toxicité aiguë, apparaissant rapidement après l'administration, le plus souvent dans les jours qui suivent. La toxicité chronique reste exceptionnelle, ce traitement étant ponctuel et associé à une faible accumulation.

Les EI les plus fréquents concernent le système digestif : nausées, vomissements et diarrhées sont couramment décrits. De nombreuses patientes rapportent également des douleurs abdominales et pelviennes dans les 48 à 72 heures suivant l'injection, phénomène pouvant être en partie lié au processus

d'involution de la grossesse. Des atteintes de la muqueuse buccale, telles que stomatites et mucites, sont aussi régulièrement observées.

Des EI plus sévères, bien que moins fréquents, concernent les lignées hématopoïétiques. En raison de son effet immunosuppresseur, le MTX peut être responsable d'une myélotoxicité touchant les trois lignées : anémie, leucopénie, thrombopénie, voire pancytopénie en cas d'atteinte de l'ensemble des lignées sanguines[4,14,18].

Concernant la biologie, il est possible d'observer une élévation des transaminases (ASAT, ALAT) témoignant d'une cytolyse hépatique et donc de la toxicité hépatique du MTX[4,14,18].

Sur le plan dermatologique, plusieurs manifestations sont décrites : prurit, rash, érythème vésiculeux, photosensibilisation, alopécie ou encore toxidermies[14]. Lors d'une injection intramusculaire (voie utilisée dans la prise en charge d'une GEU), des réactions locales peuvent également apparaître au point d'injection[18].

Par ailleurs, certaines patientes présentent des symptômes neurogènes non spécifiques, tels que céphalées, asthénie ou somnolence, dans les suites immédiates du traitement[18].

Enfin, parmi les EI plus rares, il est retrouvé une toxicité rénale, correspondant le plus souvent à une insuffisance rénale aiguë, généralement observée à fortes doses (> 1 g/m²). Elle est liée à la précipitation du MTX et de son métabolite, le 17-OH MTX, peu solubles en milieu acide[18]. Aussi, il est possible d'observer une toxicité pulmonaire, exceptionnellement rapportée, avec de rares cas de pneumopathies interstitielles[14,18].

L'ensemble des EI du MTX dans cette indication sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résumé des différentes toxicités du MTX rapportées dans le traitement des GEU

Toxicité	Manifestations cliniques	Fréquence*
Digestive	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et pelviennes, stomatites, mucites	Fréquente
Hématologique	Cytopénies : anémie, leucopénie, thrombopénie	Peu fréquente
Hépatique	Cytolyse hépatique	Fréquente
Dermatologique	Prurit, rash, érythème vésiculeux, photosensibilisation, alopécie, toxidermies	Peu fréquente
Rénale	Insuffisance rénale aiguë	Très rare
Pulmonaire	Pneumopathies interstitielles	Très rare

*Fréquences rapportées dans la littérature, pouvant varier selon les études.

1.3. Surveillance post-administration

1.3.1. Surveillance clinique, biologique et échographique

À la suite de l'administration de MTX, une surveillance clinique et biologique est mise en place. Elle débute par un examen clinique visant à évaluer les symptômes rapportés par la patiente.

Les patientes ayant reçu une administration de MTX font l'objet d'une surveillance biologique. En effet, comme pour le bilan pré-thérapeutique, plusieurs éléments biologiques sont à surveiller. Une consultation à J7 après l'administration est indispensable afin d'évaluer la décroissance du taux plasmatique de β-hCG, permettant de juger de l'efficacité du traitement et de discuter, le cas échéant, l'indication d'une seconde injection. En cas d'administration d'une dose supplémentaire, un nouveau dosage de la β-hCG est réalisé à J14. La guérison est confirmée par la négativation de la β-hCG, généralement obtenue en environ un mois. La surveillance biologique comprend

également une NFS, un bilan hépatique et un bilan rénal, afin de dépister précocement une éventuelle toxicité liée au MTX.
Enfin, une surveillance échographique est également réalisée, reposant sur une échographie pelvienne (endovaginale et abdominale).

Des fiches de suivi médical sont à compléter par les prescripteurs afin d'alimenter le dossier médical de la patiente[14]. Elles comprennent un calendrier de suivi médical qui récapitule les types d'examens à réaliser pour le suivi et sous quel délai. On y trouve également une fiche d'initiation au traitement, des fiches de suivi (à J7, à J14 et de fin de suivi). Le calendrier de suivi médical ainsi que les fiches de suivi sont disponibles en annexe 1.

1.3.2. Déclaration des effets indésirables

Dans le cadre du traitement des GEU par MTX, la survenue d'EI graves, bien que rare, impose une vigilance particulière. Ces évènements peuvent relever de la définition réglementaire des effets indésirables graves associés aux soins (EIGS) définis comme des « évènements inattendus au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou une malformation congénitale »[20].

Ainsi, toute complication sévère imputable ou susceptible d'être imputable au MTX, telle qu'une myélotoxicité sévère, une atteinte hépatique ou rénale aiguë, ou encore une réaction d'hypersensibilité grave, doit faire l'objet d'une déclaration.

Cette déclaration concerne l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patientes traitées par MTX pour GEU, notamment les médecins, pharmaciens, et sage-femmes. Tout autre professionnel de santé ayant connaissance d'un EI peut également effectuer un signalement. Il convient aussi de souligner que la patiente peut elle-même déclarer les EI qu'elle suspecte être en lien avec son traitement.

Le signalement s'effectue en ligne via le portail national de signalement des événements sanitaires indésirables. Cette démarche participe à l'amélioration continue de la sécurité d'utilisation du MTX, en permettant l'identification des facteurs de risque, l'analyse des causes de survenue des EIGS et la mise en place de mesures préventives adaptées.

Ainsi, bien que le MTX présente un profil de tolérance globalement favorable dans la prise en charge de la GEU, son utilisation nécessite tout de même une évaluation rigoureuse et une surveillance étroite afin de prévenir et détecter précocement les EI maternels.

2. Toxicité fœtale : quels risques en cas de grossesse de localisation indéterminée ?

2.1. Rappel : grossesse de localisation indéterminée

La GLI se définie par un test de grossesse positif sans visualisation échographique d'un sac gestationnel intra-utérin ni de GEU évidente. Elle représente un état transitoire dans l'attente d'un diagnostic certain. Les principales issues possibles sont une grossesse intra-utérine, une résolution spontanée de la GLI (chute spontanée de la ß-HCG, localisation jamais identifiée), une GLI persistante ou une grossesse ectopique[21]. L'incidence des GLI varie entre 5 et 42 % chez les patientes consultant aux urgences gynécologiques. Parmi ces GLI, la majorité évoluent vers une GIU (17 à 41 %), tandis qu'une GEU est retrouvée dans 8 à 16 % des cas[22].

Les GLI posent donc un dilemme clinique majeur. D'un côté, ce terme permet de préciser le diagnostic et d'éviter une exposition inutile à des traitements tératogènes comme le MTX mais de l'autre côté, le retard de prise en charge d'une vraie GEU peut mettre en danger la vie de la patiente. Ainsi, la GLI constitue un enjeu majeur dans la prise en charge des suspicions de la GEU, elle combine à la fois un risque pour la mère et une exposition fœtale involontaire dans le cas d'une administration de MTX.

2.2. Mécanisme de toxicité fœtale du méthotrexate

Le MTX est un puissant tératogène, c'est-à-dire qu'il est susceptible de provoquer des malformations chez l'embryon lors de son développement in-utéro[23]. Les données qui ont permis de mettre en évidence la tératogénicité du MTX viennent de celles concernant l'aminoptérine, un antagoniste de l'acide folique[18].

2.2.1. Embryopathie au méthotrexate

Chez la femme enceinte, la période de sensibilité maximale se situe entre la 6ème et la 8ème semaine d'aménorrhée correspondant à la période de mise en place des principaux organes. Une exposition durant cette période peut entraîner un risque accru de malformations, également appelées embryopathies au MTX caractérisées par des anomalies structurelles sévères. Le tableau malformatif de l'embryo-foetopathie au MTX associe : malformations des membres (réductions, polydactylie, syndactylie, orteils et ongles hypoplasiques), anomalies du système nerveux central (tube neural, hydrocéphalie, agénésie du corps calleux, hypoplasie du cervelet) et du crâne (retard d'ossifications, craniosténose, craniosynostose, dysmorphie faciale) et plus rarement des malformations cardiaques (tétralogies de Fallot…)[18,24]. Ces anomalies sont observées pour des doses supérieures à 10 mg/semaine.

Dans le cas des GLI, il est primordial de comprendre les manifestations de la toxicité fœtale du MTX. En effet, l'administration alors que la localisation de la grossesse n'a pas été formellement élucidée expose potentiellement l'embryon en développement à un agent tératogène majeur, en l'absence de bénéfice thérapeutique pour la patiente.

2.2.2. Autres issues possibles de l'exposition fœtale

Outre les malformations congénitales, l'exposition au MTX en début de grossesse peut conduire à d'autres risques. Plusieurs auteurs rapportent des évènements de fausses couches spontanées. Des cas de mort fœtale *in utero* ont également été décrits, bien que leur fréquence exacte soit difficile à établir en raison du faible nombre de cas et des biais de déclaration.

Il est tout de même important de noter que les expositions au MTX pendant la grossesse ne mènent pas toutes systématiquement à des anomalies congénitales. Des grossesses évolutives sans malformations ont été rapportées. Néanmoins, l'imprévisibilité de l'issue fœtale et la gravité potentielle des anomalies justifient que le MTX soit considéré comme un agent hautement tératogène et contre-indiqué en cas de GIU évolutive.

2.3. Données cliniques spécifiques aux grossesses de localisation indéterminées traitées par méthotrexate

2.3.1. Cas rapportés dans la littérature

Parmi les données cliniques existantes dans la littérature, une étude récente de *Lufti et al.,* montre des éléments quantitatifs pertinents[25]. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée dans une maternité en Irlande sur une période de trois ans. L'objectif était de décrire l'utilisation et les résultats cliniques du MTX systémique dans le cas de GEU tubaires, de grossesses persistantes d'emplacement inconnu (GLI) et de grossesses sur cicatrice de césarienne.

Ainsi, parmi les 72 patientes ayant reçu une injection de MTX, 16 patientes présentaient une GLI. Avant et après l'administration du traitement, les patientes étaient suivies rigoureusement par une évaluation clinique, une surveillance échographique répétée et un suivi du taux de ß-hCG. Concernant les grossesses persistantes d'emplacement inconnu, le taux de succès thérapeutique était de 93% (15 patientes sur 16), évalué par une décroissance des ß-hCG jusqu'à négativation sans nécessité de recours à la chirurgie. Une patiente a nécessité une évacuation utérine dans un contexte de métrorragies, après mise en évidence d'une GIU non évolutive[25].

Les auteurs concluent que le MTX peut constituer une option thérapeutique efficace dans les GLI soigneusement sélectionnées et suivies, notamment en cas de cinétique anormale du taux de ß-hCG suggérant une grossesse non viable. Toutefois, ils soulignent le caractère dangereux et controversé de l'administration de MTX pour une grossesse de localisation inconnue lorsque cette grossesse s'avère être viable[25].

L'analyse de cette étude, bien que récente, présente plusieurs limites. Son caractère rétrospectif monocentrique expose à des biais de sélection et d'indication. De plus, il s'agit d'un effectif faible donc peu représentatif. L'absence de contrôle ne permet pas de comparer cette prise en charge avec la prise en charge par l'expectative par exemple.

Cette étude ne constitue par une publication isolée, elle s'inscrit dans un ensemble restreint et hétérogène de données disponibles. La littérature rapporte peu de cas documentés d'embryopathie au MTX dans ce contexte spécifique des GLI. Le nombre faible de données ne peut pas être interprété comme une innocuité du traitement.

2.3.2. Risque réel vs risque théorique

L'évaluation du risque fœtal lié à l'administration du MTX dans le cadre d'une GLI reste complexe. En effet, sur le plan théorique, le MTX est reconnu comme un agent tératogène puissant, exposant l'embryon à un risque élevé d'anomalies congénitales. C'est pourquoi, toute exposition d'une GIU évolutive au MTX est considéré comme à haut risque, contre-indiquant strictement son utilisation en cas de doute diagnostique.

Cependant, les données cliniques nuancent ce risque théorique. Ces données rapportent une variabilité importante, certaines grossesses évoluent sans anomalie apparente, notamment lorsque l'exposition survient en dehors de la fenêtre critique de l'organogénèse.
Dans le cadre des GLI, cette incertitude est problématique. En effet, l'administration de MTX repose sur une probabilité diagnostique sans certitude. Le clinicien est donc confronté à une situation de balance bénéfice-risque.

Ainsi, bien que le risque tératogène du MTX soit clairement établi, son expression clinique dans des situations d'expositions accidentelles telles que des GLI, reste difficile à quantifier avec précision.

3. Étude de la toxicité sur la fertilité future

Le mécanisme d'action antimétabolite du méthotrexate, ciblant les cellules à division rapide, est utilisé pour interrompre une GEU. Toutefois, cette propriété soulève la question des effets potentiels sur les tissus impliqués dans la reproduction.

Dans ce contexte, il apparait légitime de s'interroger sur l'impact que peut avoir le MTX sur la fertilité future des patientes traitées. L'évaluation de la fertilité féminine reposant sur plusieurs éléments, il est pertinent d'étudier les effets du MTX sur la fonction ovarienne ainsi que sur la réserve ovarienne, deux paramètres essentiels de la capacité reproductive.

3.1. Mécanismes potentiels de toxicité du méthotrexate sur la fertilité

3.1.1. Effets sur la fonction ovarienne

La fonction ovarienne est définie par l'ensemble des processus biologiques qui se déroulent dans les ovaires, impliquant la production des ovules et la régulation des hormones (œstrogènes, progestérone). Des déséquilibres de cette fonction peuvent entraîner des problèmes de fertilité.

Le tissu ovarien est composé de cellules à division rapide, il est caractérisé par une activité folliculaire dynamique, impliquant croissance et maturation des follicules. Théoriquement, le MTX pourrait donc avoir un impact sur les cellules du tissu ovarien et donc altérer les activités de croissance et de maturation des follicules.

La méta-analyse de *Ohannessian et al*., s'est intéressée à la réponse ovarienne chez des patientes ayant reçu du MTX pour le traitement d'une GEU avant de se lancer dans un parcours de procréation médicalement assistée (PMA)[26]. Les résultats de cette étude ne montrent pas de différence significative en termes de nombre d'ovocytes recueillis, de taux plasmatique basal de FSH, de durée de stimulation, de dose totale de gonadotrophines et de taux d'œstradiol relevé le jour du déclenchement de l'ovulation. Ces résultats suggèrent ainsi que le MTX

n'altère pas la capacité des ovaires à répondre à une stimulation exogène. Toutefois, ils restent partiels quant à l'impact du MTX sur la fonction ovarienne car ils prennent uniquement en compte les patientes suivant un parcours PMA, limitant la généralisation à l'ensemble des femmes traitées pour une GEU.

3.1.2. Effets sur la réserve ovarienne

La réserve ovarienne correspond au capital folliculaire dont dispose une femme à un moment donné de sa vie reproductive. Les femmes naissent avec un nombre d'ovules et ce stock diminue progressivement et de manière irréversible jusqu'à la ménopause. Si l'âge représente le principal déterminant de cette diminution, d'autres facteurs, tels que des atteintes ovariennes ou des antécédents de chirurgie ovarienne peuvent également réduire cette réserve.

Un des marqueurs permettant d'évaluer la réserve ovarienne est le taux d'hormone antimüllérienne (AMH). Il s'agit d'une hormone produite par les cellules de la granulosa situées dans l'ovaire (figure 6).

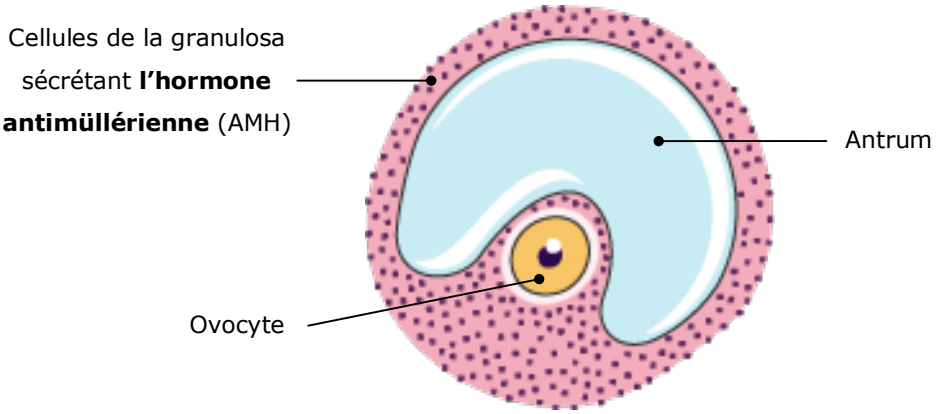


Figure 6 : Représentation d'un follicule ovarien et sécrétion d'AMH (d'après inviTRA)

Elle joue un rôle dans le développement et la maturation des follicules chez la femme. Le taux sérique d'AMH est un indicateur du réservoir de follicules primordiaux, ainsi un faible taux d'AMH est le signe d'une faible réserve ovarienne[27] (figure 7).

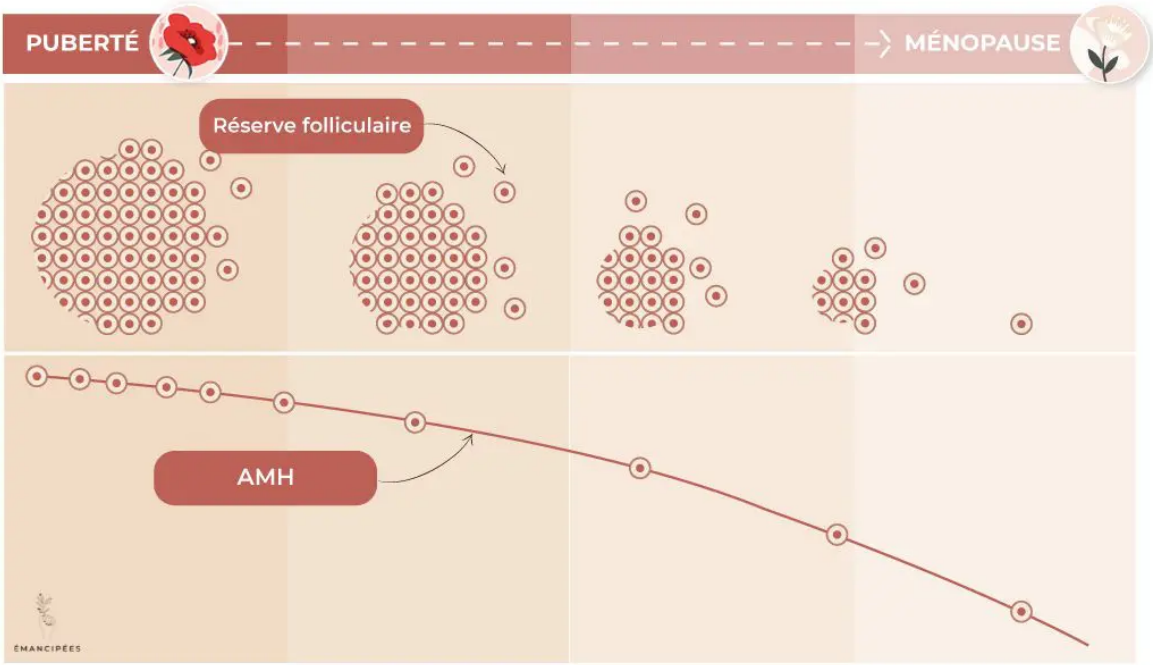


Figure 7 : Évolution de la réserve ovarienne et du taux d'hormone antimüllérienne au cours de la vie reproductive[28]

Sur le plan théorique, l'action antiprolifératives du MTX pourrait affecter les follicules en croissance et entrainer une altération de la réserve ovarienne. Cependant les données cliniques disponibles sont globalement rassurantes.

Plusieurs études ont évalué l'impact du MTX sur les marqueurs de réserve ovarienne. Une étude comparative portant sur les effets à long terme d'une dose unique de MTX *versus* la salpingectomie n'a pas mis en évidence de différence significative des taux d'AMH, de FSH, d'estradiol ni du nombre de follicules antraux entre les groupes, suggérant l'absence d'effet délétère du MTX sur la réserve ovarienne[29]. De la même manière, une autre étude évaluant les taux d'AMH avant et après traitement chez des patientes prises en charge pour GEU n'a pas retrouvé de variation significative après administration de MTX[30]. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés prudemment. Ces études ne sont pas très récentes (2016), les effectifs sont limités et les populations étudiées sont hétérogènes. De plus, des facteurs tels que l'âge ou les antécédents gynécologiques des patientes, peuvent influencer les résultats.

3.2. Évaluation de la fertilité après traitement par méthotrexate d'une grossesse extra-utérine

Après avoir étudié les mécanismes potentiels de toxicité, il est essentiel d'analyser les données cliniques relatives à la fertilité future des patientes traitées par MTX pour une GEU. La plupart des études s'accordent à dire que ce traitement n'a pas d'effets néfastes à long terme sur la fertilité. Les données sont rassurantes pour les patientes.

3.2.1. Délai avant reprise des cycles ovulatoires et d'une grossesse ultérieure

La reprise des cycles menstruels après un traitement par MTX est généralement rapide, témoignant d'un retour à une fonction ovarienne normale. Toutefois, cette molécule étant tératogène, un délai est recommandé avant d'envisager une nouvelle conception. En effet, le délai à prévoir avant d'envisager une grossesse repose sur la durée nécessaire à l'élimination du MTX et de ses métabolites, représentant 5 demi-vies d'élimination plasmatique. Pour le MTX, ce délai est d'environ 20 heures pour qu'il ne soit pharmacologiquement plus présent dans le sang d'une patiente. Historiquement, certaines recommandations préconisaient un délai de trois mois, voire plus après la prise de MTX afin d'éviter tout risque de malformations dues à la molécule ou ses métabolites. Cependant, les données actuelles remettent en question ce délai prolongé. En effet, l'analyse des études disponibles démontrent qu'un délai de trois mois n'est pas justifié et qu'une conception serait possible dès le cycle menstruel suivant l'arrêt du MTX[19].Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), si le MTX est arrêté dans les trois mois précédant la conception et jusqu'à 24 heures avant, aucun effet tératogène n'a été décrit. En pratique, après administration de MTX dans la prise en charge d'une GEU, une conception est possible dès le cycle suivant[31].

Néanmoins, en 2023, en France, les autorités réglementaires ont modifié le CPC du MTX dans le cadre de la prise en charge d'une GEU, portant à six mois la durée durant laquelle les patientes doivent utiliser une contraception efficace. Cette décision illustre ainsi, la tension entre rigueur scientifique et pratique réelle dans ce domaine[32].

3.2.2. Taux de grossesse intra-utérine après traitement par méthotrexate

Les données issues de la littérature sont plutôt rassurantes quant aux chances de grossesses viables ultérieures après traitement d'une GEU par MTX. En effet, plusieurs études de cohortes et méta-analyses ont traité ce sujet avec des résultats concordants malgré des populations et méthodologies hétérogènes.
L'étude de *Bennetot, et al*., s'appuyant sur les données du registre d'Auvergne constitue une référence française robuste. Sur 1064 femmes prises en charge entre 1992 et 2008, le taux de GIU à 24 mois était de 76% après traitement par MTX, résultat identique observé après salpingotomie et supérieur à celui observé après salpingectomie. Ces résultats constituent un argument fort en faveur de l'innocuité du MTX sur la fertilité ultérieure[33].

Une méta-analyse publiée par *Hao et al*., apporte une synthèse encore plus solide et complète sur ce sujet. Portant sur 20 études et 3530 participantes, elle met en évidence une différence significative en faveur du MTX sur le taux de GIU ultérieure, en comparaison avec la chirurgie. En outre, les résultats en termes de protection de la fertilité se sont avérés similaires après traitement par MTX et traitement par l'expectative[34]. Cette méta-analyse confirme non seulement que la fertilité est préservée après traitement par MTX mais également que ce traitement pourrait être associé à de meilleures chances de GIU qu'après un traitement chirurgical, s'expliquant vraisemblablement par l'absence de traumatisme tubaire direct.

4. Comparaison méthotrexate *versus* traitement chirurgical

Comme vu précédemment en première partie de ce travail, la prise en charge des GEU repose sur deux grandes approches thérapeutiques : le traitement chirurgical et le traitement médical par MTX. Il convient désormais de confronter ces différentes options en termes de tolérance, de toxicité et de fertilité. Il faut cependant, retenir que MTX et chirurgie ne s'opposent pas mais se complètent, chaque méthode présentant un rapport bénéfice/risque qui dépend des caractéristiques cliniques de la patiente. Ainsi, il est important de souligner que les populations étudiées pour chaque méthode respective ne sont pas

strictement comparables : les patientes éligibles au MTX présentant par définition une GEU non compliquée et un tableau clinique stable.

4.1. Comparaison du profil de tolérance et de toxicité

Les EI du MTX dans le cadre de la GEU ont été détaillés précédemment. Il s'agit principalement d'une toxicité digestive, hématologique et hépatique. Ces manifestations sont généralement transitoires et réversibles aux doses utilisées dans cette indication. En effet, bien qu'inconfortables pour la patiente, ces EI nécessitent rarement une prise en charge intensive et spécialisée. Dans la majeure partie des cas, ils surviennent dans un contexte ambulatoire, sans anesthésie, ni geste invasif.

Le traitement chirurgical, représenté par la salpingotomie et la salpingectomie, expose quant à lui à des risques différents, liés à la nature invasive du geste. De ce fait, la chirurgie comporte des risques propres comme le risque hémorragique, la perforation des organes voisins ainsi que le risque infectieux. A ces risques opératoires, s'ajoutent les risques liés à l'anesthésie générale, tels que les nausées, la somnolence, les réactions allergiques et plus rarement, des complications cardiaques ou respiratoires.

Sur le plan pratique, les deux approches se distinguent aussi par leur impact sur la qualité de la vie de la patiente à court terme. Le traitement par MTX, réalisé en ambulatoire permet d'éviter une hospitalisation et une anesthésie générale mais impose un suivi biologique rigoureux jusqu'à négativation du taux de ß-hCG.

Enfin, l'approche chirurgicale et l'approche médicamenteuse ne s'opposent pas sur le plan de la tolérance mais présentent des profils de risque distincts et non superposables : le MTX exposant à une toxicité systémique, généralement réversible, tandis que la chirurgie peut provoquer des complications potentiellement graves.

4.2. Impact sur la fertilité future

L'essai randomisé DEMETER, mené par Fernandez *et al*, constitue une référence de très haut niveau de preuve sur le sujet. Cet essai a pour but de comparer la fertilité après traitement médical *versus* après traitement chirurgical conservateur (salpingotomie) d'un côté et la fertilité après traitement chirurgical conservateur *versus* traitement chirurgical radical (salpingectomie) d'un autre côté. Les résultats montrent qu'il n'existe pas de différence significative de fertilité à deux ans entre traitement par MTX et chirurgie conservatrice[35].

En définitive, si le MTX et la salpingotomie offrent des résultats comparables en termes de fertilité ultérieure, le MTX présente un avantage notable par rapport à la salpingectomie en préservant l'intégrité anatomique des trompes. Toutefois, le choix entre les différentes options ne doit pas reposer sur des considérations de fertilité seules, mais sur l'ensemble de la situation clinique de la patiente.

Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patientes traitées par méthotrexate

1. Le pharmacien d'officine : un acteur de la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse dans le suivi ambulatoire

1.1. Un rôle inscrit dans les missions officinales

La prise en charge d'une GEU traitée par MTX est hospitalière : le diagnostic, l'indication du traitement et l'injection sont réalisés en milieu hospitalier. Cependant, une fois l'injection réalisée, la patiente retourne à domicile, nécessitant une surveillance post-thérapeutique principalement ambulatoire. Interlocuteur de proximité, accessible sans rendez-vous, le pharmacien d'officine est souvent le premier professionnel de santé que les patientes consultent. C'est pourquoi, il joue un rôle essentiel dans l'information, le conseil, la surveillance et le soutien de la patiente tout au long de son parcours.

Ce rôle ne relève pas uniquement de la proximité géographique. Il s'inscrit pleinement dans les missions officinales, qui font du pharmacien un acteur à part entière du parcours de soins, à travers l'analyse pharmaceutique de toute prescription, la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse et la coordination avec les autres professionnels de santé. Dans le contexte des GEU traitées par MTX, ces missions prennent tout leur sens, le MTX étant un médicament à marge thérapeutique étroite, dont la toxicité peut être majorée par des interactions médicamenteuses fréquentes en pratique courante.

1.2. L'analyse pharmaceutique structurée de l'ordonnance de sortie

Lorsque le pharmacien accueille une patiente présentant une ordonnance de sortie, il réalise l'analyse pharmaceutique de la prescription. Elle comprend l'analyse réglementaire de l'ordonnance, autrement dit sa conformité, l'analyse pharmacologique (interactions, contre-indications, posologies) ainsi que l'analyse de l'ordonnance en prenant en compte les données biocliniques de la patiente.

Le pharmacien consulte systématiquement le dossier pharmaceutique, donnant accès à l'historique des délivrances de médicaments dans les trois dernières années, y compris celles réalisées dans d'autres officines. Cet outil permet le repérage d'automédication antérieure par AINS ou d'une supplémentation vitaminique en cours, informations que la patiente pourrait omettre de rappeler. Il doit par ailleurs, garder à l'esprit que le MTX, bien qu'administré en dose unique dans ce contexte, reste actif dans l'organisme au-delà de la semaine suivant l'injection, justifiant une vigilance prolongée sur l'ensemble de la période de suivi post-traitement.

Lorsque l'analyse pharmaceutique révèle une interaction ou une contre-indication, le pharmacien réalise une intervention pharmaceutique, qui peut prendre la forme d'un conseil délivré directement à la patiente ou d'un contact avec le prescripteur lorsque cela est justifié. Cette intervention pharmaceutique tracée, contribue à l'échelle collective, à la sécurisation du circuit du médicament.

1.3. Interactions médicamenteuses à haut risque : exemples concrets

A la sortie de l'hôpital, la patiente n'est pas toujours informée de façon explicite des médicaments incompatibles avec le traitement qu'elle vient de recevoir. Le pharmacien d'officine joue alors un rôle essentiel dans la détection de ces interactions. Le tableau 3 ci-dessous, illustre le rôle essentiel que joue le pharmacien dans la détection de ces interactions. Il met en évidence de mécanisme d'interaction entre le MTX et certains médicaments, le risque que cela engendre et la conduite à tenir par le pharmacien.

Tableau 3 : Exemples de conduites à tenir par le pharmacien si détection d'interactions médicamenteuses

Médicament/molécule/ classe	**Mécanisme de l'interaction**	**Risque**	**Conduite à tenir par le pharmacien**
AINS et aspirine en automédication	Diminution de la clairance rénale du MTX	Accumulation du MTX entraînant une majoration des toxicités hématologiques et digestives	Consultation du dossier pharmaceutique Interroger systématiquement sur l'automédication Proposer le paracétamol en alternative (maximum 3 grammes/jour, prises espacées de 6 heures pour une patiente de plus de 50 kg
Acide folique et vitamines de grossesse contenant de la vitamine B9	Apport d'un substrat pouvant restaurer partiellement le métabolisme des folates ciblé par le MTX	Risque de diminution d'efficacité du traitement	Différer toute supplémentation jusqu'à confirmation de la négativation du taux de ß-HCG par le prescripteur
Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-triméthoprime)	Effet antifolate additif, compétition pour la liaison aux	Toxicité hématologique	Contre-indication formelle, contacter le prescripteur pour

	protéines plasmatiques		une alternative antibiotique
Pénicillines	Diminution de la clairance rénale du MTX par compétition tubulaire	Accumulation et toxicité du MTX	Alerter le prescripteur et proposer une alternative antibiotique si possible
Alcool	Hépatotoxicité additive	Majoration du risque de cytolyse hépatique	Rappeler l'abstinence pendant toute la durée du suivi biologique

2. Éducation thérapeutique et accompagnement de la patiente à l'officine

2.1. Connaissance et gestion des effets indésirables attendus

Le pharmacien, en tant qu'expert du médicament, doit préparer la patiente à reconnaître les EI pouvant survenir dans les jours suivant l'injection. Les EI fréquents et généralement bénins tels que des troubles digestifs, des affections buccales, une asthénie, sont le plus souvent transitoires et ne nécessitent pas de consultation. En revanche, le pharmacien peut prendre en charge ces EI en proposant une alimentation fractionnée, une hydratation adaptée, la réalisation de bains de bouche, l'application de chaleur dans le bas ventre et du repos. Si ces règles hygiéno-diététiques ne suffisent pas, il peut alors proposer des conseils médicamenteux symptomatiques (antiémétiques, antidiarrhéiques, antispasmodiques).

Les signes auxquelles la patiente doit particulièrement porter attention et qui nécessitent une consultation médicale urgente sont des douleurs abdominales ou pelviennes intenses et brutales, des saignements abondants, une fièvre

importante (>38°C), et tout symptôme inhabituel et inquiétant. Le pharmacien doit rappeler à la patiente que la survenue de ces signes ne doit pas attendre le prochain rendez-vous de contrôle mais bien l'amener à consulter.

2.2. Conseils pratiques associés

Une contraception efficace doit être mise en place dès la sortie de la patiente, en raison du risque tératogène du MTX. Le pharmacien s'assure de la bonne compréhension de son utilisation et rappelle le délai minimal recommandé de trois mois avant d'envisager un nouveau projet de grossesse.

La photoprotection est également essentielle : le pharmacien informe la patiente du risque photosensibilisant du MTX et l'invite à éviter toute exposition solaire non protégée par un indice solaire SPF 50.

2.3. Favoriser l'adhésion au suivi biologique

Le suivi biologique post-traitement en ambulatoire est un point essentiel dans le parcours de soin des patientes. Interlocuteur de proximité, le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la bonne compréhension et l'adhésion de la patiente à ce suivi.

Le bilan biologique comprend la surveillance de la NFS, de la fonction rénale (créatininémie) et de la fonction hépatique (transaminases). Ce suivi permet de détecter une éventuelle toxicité due au MTX et d'apprécier la tolérance de l'organisme au traitement. La mesure de la décroissance du taux de ß-HCG fait également partie intégrante du suivi biologique, permettant d'évaluer l'efficacité du traitement. Selon les recommandations (annexe 1), le suivi est réalisé à J7, J14 (si 2ème injection) et un dernier bilan est prescrit marquant la fin de la surveillance. Le pharmacien doit s'assurer que la patiente est bien au courant de ce calendrier, qu'elle dispose des ordonnances nécessaires. Il peut également la guider sur l'endroit où elle doit réaliser ses prélèvements.

Le pharmacien joue un rôle d'autant plus important car certains obstacles peuvent conduire la patiente à ne pas réaliser son suivi. En effet, la charge

émotionnelle liée à la GEU, les contraintes logistiques (disponibilités, temps de trajet, etc) ou encore, un sentiment de mieux-être peuvent être un frein pour la patiente, dans la réalisation de ses bilans. Ainsi le pharmacien est tenu d'aborder de manière bienveillante, ces obstacles en expliquant que le suivi biologique n'est pas uniquement un outil de surveillance mais aussi un indicateur rassurant de l'efficacité du traitement. Il doit rappeler à la patiente que toute anomalie biologique, même en l'absence de symptôme, doit être signalée à l'équipe soignante. Par ailleurs, il reste lui-même disponible pour toute demande d'information ou interrogation.

3. Surveillance de l'efficacité et détection des signes d'échec ou de complications

En raison de sa facilité d'accès, le pharmacien d'officine peut être amené à détecter de façon précoce des signes d'échec thérapeutique. Au-delà de la simple délivrance des médicaments, il contribue à la surveillance attentive des patients, il identifie d'éventuels indices d'inefficacité du traitement ou de complications et lorsque cela est nécessaire, il doit savoir réorienter au mieux les patients pour une prise en charge adaptée.

3.1. Critères de succès du traitement *versus* signes d'échec thérapeutique

Pour que la patiente soit en mesure de surveiller l'évolution de son traitement, elle doit connaître les principaux critères de succès.

Sur le plan clinique, une diminution des douleurs pelviennes, l'absence d'altération de l'état général sont des signes d'évolution favorable. Le pharmacien peut conseiller à la patiente de noter et dater l'évolution de ses symptômes afin de disposer d'une chronologie précise si besoin.

Sur le plan biologique, comme évoqué précédemment, le succès du traitement s'observe par une décroissance et à terme la négativation du taux de ß-hCG. Le pharmacien doit expliquer à la patiente la cinétique du processus, en précisant que cela peut prendre plusieurs semaines en fonction du taux initial de ß-hCG.

A contrario, une décroissance insuffisante du taux de ß-hCG les jours suivants l'administration du MTX est un signe d'échec du traitement. La patiente pourra

se voir administrer une seconde injection selon l'avis des médecins. En outre, des douleurs abdominales et ou pelviennes brutales, des signes de choc hémorragique (pâleur, tachycardie, hypotension), des saignements vaginaux importants sont des signes d'urgence. Le pharmacien doit conseiller à la patiente d'appeler le SAMU ou de le faire lui-même si besoin en restant à ses côtés jusqu'à l'arrivée des secours.

3.2. Surveillance de la tolérance au MTX

Outre la surveillance de l'efficacité thérapeutique, le pharmacien joue un rôle important dans la détection précoce des effets toxiques du MTX. La toxicité hématologique se traduisant au niveau biologique par une leucopénie, une thrombopénie ou une anémie peut également se manifester sur le plan clinique par une fièvre inexpliquée, une asthénie intense et inhabituelle. Ces symptômes peuvent être évocateurs d'une infection due à la diminution temporaire de l'activité de certaines cellules immunitaires induite par le MTX. Le pharmacien doit donc être particulièrement vigilant face à l'apparition de ces signes afin de prévenir toute complication potentiellement grave. Dans ce contexte, il me semble important de rappeler que le pharmacien doit faire preuve d'une grande vigilance concernant la vaccination. Désormais inscrite dans les nouvelles missions du pharmacien d'officine, la prescription et l'administration des vaccins fait partie intégrante du métier. Des vaccins dits vivants atténués comme le ROR (rougeole, oreillons, rubéole) et celui contre la varicelle peuvent être administrés par le pharmacien mais sont contre-indiqués en cas d'immunodépression, exposant le cas échéant, à un risque d'infection vaccinale potentiellement grave. L'interrogatoire de la patiente est donc primordial sur un éventuel traitement récent par MTX avant toute administration vaccinale.

Aussi, les effets toxiques digestifs tels que mucites, aphtes, nausées, vomissements et diarrhées, peuvent parfois atteindre un degré d'intensité nécessitant une prise en charge médicale. Dans ce cas, le pharmacien doit évaluer la sévérité de ces symptômes et orienter la patiente vers une consultation si nécessaire, notamment en cas de diarrhées profuses, de mucites empêchant l'alimentation ou s'il y a des signes de déshydratation.

4. Le pharmacien, maillon de la coordination interprofessionnelle

4.1. Une nécessité imposée par le parcours de soins de la patiente

Le parcours de soins d'une patiente traitée par MTX pour une GEU est, par nature fragmenté : le diagnostic et l'injection ont lieu à l'hôpital, le suivi clinique et biologique se répartit ensuite entre laboratoire de ville, médecin traitant, sage-femme libérale et pharmacien d'officine. Cette fragmentation expose à un risque réel de perte d'information à chaque point de transition, en particulier lors de la sortie d'hospitalisation. C'est dans ce cas que se joue une grande partie de la sécurité du parcours, et donc la valeur ajoutée du pharmacien d'officine en tant que relais de proximité.

4.2. Les outils au service de la coordination ville-hôpital

Cette coordination ne repose pas uniquement sur la bonne volonté des professionnels, elle s'appuie aussi sur des outils et dispositifs concrets, que le pharmacien peut mobiliser :

- La lettre de liaison, à la sortie d'hospitalisation, doit mentionner le traitement de sortie et les consignes de suivi et être transmise au médecin traitant. Sa consultation permet au pharmacien de vérifier la cohérence de l'ordonnance présentée au comptoir
- Le dossier pharmaceutique
- « Mon Espace Santé » centralise les comptes rendus d'hospitalisation et résultats biologiques et permet avec l'accord de la patiente, de suivre l'évolution du taux de ß-hCG lorsque celle-ci en donne l'accès
- La messagerie sécurisée de santé (MSSanté) permet un échange rapide, tracé et sécurisé entre le pharmacien et le prescripteur (hospitalier ou médecin traitant), notamment pour transmettre une intervention pharmaceutique urgente
- Les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS), réunissant pharmaciens, médecins généralistes, sage-femmes libérales et autres professionnels de santé concernés, peuvent organiser des réunions

de concertation pluriprofessionnelles pour les parcours de soins jugés complexes.

La mobilisation de ces outils suppose que le pharmacien en connaisse l'existence et les conditions d'accès, cela constitue un axe de formation continue afin d'assurer une coordination structurée et traçable.

4.3. Écoute, orientation et articulation avec les autres professionnels de santé

La prise en charge d'une GEU ne se limite pas seulement aux aspects biologiques et médicaux. En effet, les dimensions humaine et psychologique font partie du parcours de soins. Une GEU constitue une double épreuve pour la patiente, à la fois urgence médicale potentiellement grave et interruption d'une grossesse, indépendamment de son caractère désiré ou non. Les répercussions varient d'une patiente à l'autre : sentiment de deuil lié à la perte de la grossesse, de culpabilité ou d'incompréhension.

Le soutien psychologique proprement dit ne relève pas des compétences du pharmacien. Sa mission, en revanche, se situe pleinement dans un rôle d'écoute et d'orientation. Sa proximité et sa facilité d'accès en font un interlocuteur privilégié pour recueillir les inquiétudes de la patiente et l'orienter vers la réponse adaptée. Face à une patiente en détresse au comptoir, le pharmacien s'inscrit dans une démarche interprofessionnelle. Il peut, par moyen sécurisé et avec l'accord de la patiente, le signaler au médecin traitant, qui évaluera la nécessité d'un suivi spécialisé. Il peut également encourager la patiente à recontacter l'équipe hospitalière qui l'a prise en charge, ou solliciter une sage-femme libérale, ressource de proximité pour le suivi gynécologique et l'accompagnement en cas de deuil périnatal.
Le pharmacien peut lui-même orienter la patiente vers un psychologue, notamment dans le cadre du dispositif « Mon soutien psy », proposant jusqu'à 12 séances d'accompagnement psychologique, remboursées à 60% par l'Assurance Maladie[36]. Aussi, s'il en a connaissance, le pharmacien peut partager des informations sur des associations de soutien aux femmes ayant vécu une

fausse couche ou une perte de grossesse, qui proposent des temps de partage et d'écoute entre patientes.

L'interprofessionnalité, dans laquelle le pharmacien joue un rôle de coordinateur de proximité, illustre pleinement l'évolution du métier vers une pratique centrée sur la prise en charge globale du patient, au-delà de la dispensation médicamenteuse. Il devra tout de même veiller à ne pas se substituer aux autres professionnels de santé, à maintenir une posture de soutien sans entrer dans une relation dépassant son champ de compétences.

5. Proposition d'un outil pratique : fiche mémo « GEU-MTX »

Pour transformer ces missions en pratique reproductible au comptoir, il serait pertinent de réfléchir à la création d'un outil synthétique, conçu en collaboration avec une équipe hospitalière et diffusable via une CPTS ou une URPS (Unions Régionales des Professionnels de Santé) de pharmaciens. Cet outil pourrait prendre la forme d'une fiche mémo, imprimable ou dématérialisée comprenant deux faces complémentaires détachables : l'une à destination du pharmacien, l'autre remise à la patiente. Des exemples de rubriques pour chaque face sont exposées dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Exemples de rubriques utiles retrouvées dans les fiches mémo

Rubrique	Face pour professionnel de santé	Face pour patiente
Iatrogénie	Checklist des molécules à risque d'interaction médicamenteuse ou de contre-indication	Liste simplifiée, en pictogrammes, des médicaments « à ne pas prendre sans avis médical » et de l'alternative autorisée
Suivi biologique	Calendrier type de suivi biologique	Cases à cocher pour chaque rendez-vous de prélèvement, avec date à compléter par le prescripteur

Signes d'alerte	Critères cliniques nécessitant une réorientation en urgence, avec numéros utiles	Pictogrammes des symptômes devant amener à appeler le 15 ou consulter sans délai
Autres	Coordonnées du service hospitalier Espace libre pour annoter	QR code renvoyant vers une fiche d'information patiente validée

Cet outil présenterait plusieurs intérêts. Pour le pharmacien, il constitue un aide-mémoire immédiatement mobilisable au comptoir, évitant de devoir chercher l'information en urgence face à une patiente inquiète. Pour la patiente, il matérialise les principaux médicaments contre-indiqués après le traitement et rappelle le calendrier de suivi, pouvant être perçu comme abstrait à la sortie de l'hôpital. Il permet ainsi de centraliser les informations en un seul document. La diffusion de cet outil pourrait s'appuyer sur des réseaux de coordination (CPTS, officines, service de gynécologie) et faire l'objet dans un second temps, d'une évaluation de son appropriation par les patientes et de son impact sur l'adhésion au suivi biologique.

Afin d'illustrer concrètement cette proposition, deux fiches mémo ont été élaborées : une à destination des pharmaciens d'officine et une aux patientes, reprenant les rubriques détaillées ci-dessus (Figures 8 et 9). Cette maquette, réalisée à titre exploratoire, n'a pas pour vocation de constituer un outil validé ou prêt à l'emploi, elle vise davantage à donner une idée visuelle et opérationnelle de la démarche proposée.

Fiche à destination des pharmaciens d'offcine



GEU – MTX

Fiche mémo – Grossesse extra-utérine traitée par méthotrexate

Protocole habituel : injection unique de méthotrexate en intramusculaire

Checklist interactions / contre-indications

Molécules	Risque	Nature de l'interaction	Intervention pharmaceutique / conseils
Cotrimoxazole (Triméthoprime/Sulfaméthoxazole)	Effet antifolate additif	Contre-indiqué	Alternative antibiotique
Vaccins vivants atténués	↗ risque d'infection vaccinale	Contre-indiqués	Différer la vaccination (délai recommandé de 3 mois)
AINS, aspirine (dose anti-inflammatoire)	↘ clairance rénale du méthotrexate	A éviter	Paracétamol
Pénicillines	↘ clairance rénale du méthotrexate	A éviter	Alternative antibiotique
Acide folique / vitamines de grossesse contenant la vitamine B9	Restauration partielle du métabolisme des folates	A éviter	Différer la supplémentation jusqu'à négativation des ß-HCG
Alcool	Hépatotoxicité additive	A éviter	Aucune consommation jusqu'à négativation des ß-HCG

Signes d'alerte – Réorientation en urgence

- Douleur abdominale intense ou en aggravation
- Malaise, hypotension, tachycardie
- Saignements abondants
- Fièvre importante

Calendrier de suivi biologique

- J0 : NFS, ß-HCG, bilan hépatique et rénal
- J7 et suivi régulier jusqu'à négativation : ß-HCG

Contacts

Service hospitalier référent : .....
Tel : .....

⚠Cette fiche est un aide-mémoire et ne remplace par l'avis de l'équipe hospitalière prescriptrice

Figure 8 : Fiche mémo « GEU-MTX » à destination des pharmaciens d'officine



Fiche à conserver par les patientes

Mon suivi après traitement

Grossesse extra-utérine traitée par méthotrexate

A ne pas prendre sans avis médical



Anti-inflammatoires (Ibuprofène, Diclofénac, Kétoprofène, Aspirine,...)



Certains antibiotiques



Alcool



Avant de prendre un nouveau médicament, demandez toujours conseil à votre pharmacien ou médecin

Que puis-je prendre en cas de douleurs ?



Le **paracétamol** est à privilégier pour des douleurs légères à modérées

Mes prises de sang à ne pas manquer

- ☐ J0 - Prise de sang initiale — Date :.....
- ☐ J7 - Contrôle ß-HCG — Date :.....
- ☐ Suivi régulier jusqu'à négativation

Signes qui doivent m'alerter



Douleurs intenses au ventre



Fièvre



Saignements importants



Sensation de malaise, vertiges

Si vous présentez un de ces signes → appelez le 15 ou consultez sans délai

Pour m'aider

Mes contacts :

- Service hospitalier : .....
- Sage femme libérale : .....
- Médecin traitant : .....
- Pharmacien :.....

Figure 9 : Fiche mémo « Mon suivi après traitement » à destination des patientes

Conclusion

Les GEU sont, encore de nos jours, des urgences gynécologiques dont la prise en charge doit être rapide, précise et pluridisciplinaire. Le traitement par MTX constitue une alternative thérapeutique majeure, offrant aux patientes éligibles, un traitement efficace, moins invasif que la chirurgie et respectueux de leur fertilité future. Néanmoins, il ne demeure pas sans risque : son profil de toxicité, ses contre-indications, les contraintes liées à son suivi biologique imposent une vigilance constante tout au long de la prise en charge. Le retour à domicile des patientes et leur suivi en ambulatoire peut parfois s'avérer compliqué. C'est dans ce contexte, entre hôpital et domicile que le pharmacien d'officine trouve toute sa légitimité.

A travers cette thèse, j'ai cherché à montrer que le pharmacien n'est pas un simple dispensateur d'ordonnance, mais bien un acteur de santé à part entière pour ses patients et dans ce contexte, pour le suivi des patientes traitées par MTX pour une GEU. Par sa disponibilité, sa proximité géographique et la relation de confiance qu'il entretient avec ses patients, il est en mesure de délivrer des informations claires et adaptées sur les EI du MTX, de détecter précocement les signes d'échec ou de complication, de s'assurer de l'adhésion au suivi biologique et d'orienter la patiente vers le bon interlocuteur. Cette contribution suppose néanmoins que le pharmacien soit formé et informé aux spécificités du MTX dans ce contexte, qu'il soit au courant du parcours de soin de la patiente et des critères de surveillance attendus. Une amélioration de la communication entre les équipes hospitalières et les pharmacies de ville serait un levier essentiel à développer, dans l'intérêt des patientes.

Bibliographie

Dans le cadre de la rédaction de cette thèse, j'ai eu recours à des outils d'intelligence artificielle, notamment ChatGPT et Claude IA, exclusivement à des fins de reformulations, de corrections de fautes d'orthographe et de traduction.

1. Édition professionnelle du Manuel MSD. Grossesse extra-utérine [en ligne] https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gynécologie-et-obstétrique/troubles-précoces-de-la-grossesse/grossesse-extra-utérine consulté le 20 février 2025.

2. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français. Gynécologie Obstétrique. 6e éd., Éditions Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2024, 792 p.

3. Chong, KY., de Waard, L., Oza, M., *et al*. Ectopic pregnancy. *Nature Review Diseases Primers*. 2024, 10, 95.

4. Gervaise, A., Fernandez, H. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, FMC.* 2010, 39, 17-24.

5. Anzhel, S., Mäkinen, S., Tinkanen, H., *et al*. Top-quality embryo transfer is associated with lower odds of ectopic pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinava*. 2022, 101, (7), 779-786.

6. Mullany, K., Minneci, M., Monjazeb, R., *et al*. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Women's Health.* 2023, 19, 1-13.

7. Verdier, M-C., Tribut, O., Bodeau, S., *et al*. Suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate à faible dose dans les maladies inflammatoires. *Thérapie.* 2011, 66, 63-72.

8. Poirier, Y. Acide folique et grossesse : des recommandations appliquées, des malformations évitées. 2014. Thèse d'exercice : Pharmacie. Université d'Angers. 163 p.

9. Avendaño, C., Menéndez, JC. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. 3e éd. Elsevier, 2023. Chapter 2, Antimetabolites, p 37-100.

10. Collège National de Pharmacologie Médicale. Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate, [en ligne], https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate, consulté le 16 juin 2025.

11. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Tubal ectopic pregnancy. *ACOG Practice Bulletin No*. 2018, 131, (3), 91-103.

12. Base de données publique des médicaments. Fiche info - METHOTREXATE VIATRIS 100 mg/ml, solution injectable, [en ligne], https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67217445/extrait#4.1._Indications_th%C3%A9rapeutiques, consulté le 29 juillet 2025.

13. Base de données publique des médicaments. Fiche info - METHOTREXATE ACCORD 50 mg/mL, solution injectable en seringue préremplie, [en ligne], https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/65917662/extrait, consulté le 29 juillet 2025.

14. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Cadre de Prescription Compassionnelle. Protocole de suivi des patientes traitées par méthotrexate, solution injectable dans la grossesse extra-utérine. Mai 2025.

15. Marret, H., Fauconnier, A., Dubernard, G., *et al*. États des lieux et expertise de l'usage hors AMM du méthotrexate en gynécologie–obstétrique : travail du CNGOF. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2015, 44, 230-236.

16. Ouakka, F. Le traitement médical de la grossesse extra-utérine. 2018. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Université Cadi Ayyad. 178 p.

17. Base de données publiques des médicaments. Fiche info - METHOTREXATE ACOORD 25 mg/ml, solution injectable, [en ligne], https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63592711, consulté le 19 juin 2025.

18. Lagarce, L., Zenut, M., Lainé-Cessac, P. Pharmacologie du méthotrexate. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2015, 44, 203-211.

19. Elefant, E. Méthotrexate : quel délai entre l'administration et une conception ? Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 2021, 49, 152-154.

20. Haute Autorité de Santé. Déclarer les évènements indésirables graves associés aux soins (EIGS), [en ligne], https://www.has-sante.fr/jcms/c_2787338/fr/declarer-les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-eigs, consulté le 7 janvier 2026.

21. Po, J., Thomas, J., Mills, K., *et al*. Guideline No. 414 : Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canana*. 2021, 43, 614-630.

22. Dap, M., Chaillot, J., Rouche, C., *et al*. Évaluation rétrospective d'un algorithme d'aide à la décision concernant les grossesses de localisation indéterminée. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 2022, 50, (5), 390-394.

23. Ministère de la santé, de la famille, de l'autonomie et des personnes handicapées. Substance tératogène, [en ligne], https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/substance-teratogene, consulté le 2 mars 2026.

24. Ainsworth, Sean B., éd. Neonatal Formulary 7 : Drug use in Pregnancy and the First Year of Life. 7e éd. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd., 2014. 560 p.

25. Lufti, A., Hayes-Ryan, D., Cottrell, E., *et al*. Systemic methotrexate (MTX) in early pregnancy : a retrospective study of a tertiary maternity hospital. *Irish Journal of Medical Science.* 2024, 193, (5), 2389-2395.

26. Ohannessian, A., Loundou, A., Courbière, B., *et al*. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy : a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014, 29, (9), 1949-1956.

27. Kulshreshtha. A., Jones, CA. Hormone antimüllérienne. *Canadian medical association journal.* 2025, 197, (36), e1208.

28. Sindicic, L. AMH : tout comprendre sur cette hormone et ce qu'elle dit réellement de notre fertilité. Émancipées. [En ligne], https://www.emancipees.com/amh/, consulté le 27 avril 2026.

29. Sahin Ersoy, G., Turhan, OT., Sakin O., *et al*. Comparison of the long-term effects of single-dose methotrexate and salpingectomy on ovarian reserve

in terms of anti-müllerian hormone levels. *Human Fertility*. 2016, 19, (4), 262-267.

30. Sahin, C., Taylan, E., Akdemir, A., *et al*. The impact of salpingectomy and single-dose systemic methotrexate treatments on ovarian reserve in ectopic pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecologt and Reproductive Biology*. 2016, 205, 150-152.

31. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Méthotrexate – Grossesse, [en ligne], https://www.lecrat.fr/3331/, consulté le 18 avril 2026.

32. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Décision du 16/05/2025 – Modification du cadre de prescription compassionnelle des médicaments Méthotrexate, [en ligne], https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-16-05-2025-modification-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-des-medicaments-methotrexate, consulté le 18 avril 2026.

33. De Bennetot, M., Rabischong, B., Aublet-Cuvelier, B., *et al*. Fertility after tubal ectopic pregnancy : results of population-based study. *Fertility and sterility*. 2012, 98, (5), 1271-1276.

34. Hao, H-J., Feng, L., Dong, L-F., *et al*. Reproductive outcomes of ectopic pregnancy wtih conservative and surgical treatment : a systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023, 102, (17), e33621.

35. Fernandez, H., Capmas, P., Lucot, J-P., *et al*. Fertility after ectopic pregnancy : the DEMETER randomized trial. Human Reproduction. 2013, 28, (5), 1247-1253.

36. Assurance Maladie. Remboursement de séances chez le psychologue : dispositif Mon soutien psy. Ameli.fr, [en ligne],

https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/remboursement-seance-psychologue-mon-soutien-psy, consulté le 15 juin 2026.

Table des matières

Introduction *1*

Grossesses extra-utérines : généralités *3*

1. Physiopathologie **3**

1.1. Les différentes localisations 3

1.2. Incidence 4

1.3. Facteurs de risques 4

2. Clinique : signes et complications **4**

3. Diagnostic **5**

3.1. La biologie 5

3.2. L'imagerie 6

4. Prise en charge **6**

4.1. Le score de Fernandez 7

4.2. Les méthodes chirurgicales 7

4.2.1. Le traitement chirurgical conservateur : la salpingotomie 7

4.2.2. Le traitement chirurgical radical : la salpingectomie 8

4.3. Les méthodes non-chirurgicales 8

4.3.1. L'expectative 8

4.3.2. Le traitement médical par méthotrexate 8

a) Mécanisme d'action du méthotrexate 8

Structures chimiques de l'acide folique et du méthotrexate 8

Rôle de l'acide folique dans la synthèse des acides nucléiques 9

Pharmacologie du méthotrexate 11

b) Cadre de prescription compassionnelle 13

c) Critères de sélections pour traiter une grossesse extra-utérine par méthotrexate 14

Selon les symptômes 14

Selon le taux de ß-HCG 14

Selon le résultat de l'échographie 14

Selon un score pré-thérapeutique 14

Selon les antécédents de grossesse extra-utérine 15

d) Contre-indications au traitement médicamenteux par méthotrexate 15

Étude de la toxicité du méthotrexate dans le cadre des grossesses extra-utérines.....18

1. Toxicité maternelle : risques chez la femme 18

1.1. Bilan pré-thérapeutique 18

1.2. Effets indésirables du méthotrexate dans le cadre de la prise en charge d'une grossesse extra-utérine..... 19

1.3. Surveillance post-administration..... 21

1.3.1. Surveillance clinique, biologique et échographique 21

1.3.2. Déclaration des effets indésirables..... 22

2. Toxicité fœtale : quels risques en cas de grossesse de localisation indéterminée ?.....23

2.1. Rappel : grossesse de localisation indéterminée..... 23

2.2. Mécanisme de toxicité fœtale du méthotrexate..... 24

2.2.1. Embryopathie au méthotrexate..... 24

2.2.2. Autres issues possibles de l'exposition fœtale..... 24

2.3. Données cliniques spécifiques aux grossesses de localisation indéterminées traitées par méthotrexate..... 25

2.3.1. Cas rapportés dans la littérature..... 25

2.3.2. Risque réel vs risque théorique..... 26

3. Étude de la toxicité sur la fertilité future.....27

3.1. Mécanismes potentiels de toxicité du méthotrexate sur la fertilité 27

3.1.1. Effets sur la fonction ovarienne 27

3.1.2. Effets sur la réserve ovarienne..... 28

3.2. Évaluation de la fertilité après traitement par méthotrexate d'une grossesse extra-utérine 30

3.2.1. Délai avant reprise des cycles ovulatoires et d'une grossesse ultérieure..... 30

3.2.2. Taux de grossesse intra-utérine après traitement par méthotrexate..... 31

4. Comparaison méthotrexate *versus* traitement chirurgical 31

4.1. Comparaison du profil de tolérance et de toxicité 32

4.2. Impact sur la fertilité future 33

Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patientes traitées par méthotrexate 34

1. Le pharmacien d'officine : un acteur de la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse dans le suivi ambulatoire.....34

1.1. Un rôle inscrit dans les missions officinales 34
1.2. L'analyse pharmaceutique structurée de l'ordonnance de sortie 34
1.3. Interactions médicamenteuses à haut risque : exemples concrets 35
2. Éducation thérapeutique et accompagnement de la patiente à l'officine 37
2.1. Connaissance et gestion des effets indésirables attendus 37
2.2. Conseils pratiques associés 38
2.3. Favoriser l'adhésion au suivi biologique 38
3. Surveillance de l'efficacité et détection des signes d'échec ou de complications 39
3.1. Critères de succès du traitement *versus* signes d'échec thérapeutique 39
3.2. Surveillance de la tolérance au MTX 40
4. Le pharmacien, maillon de la coordination interprofessionnelle 41
4.1. Une nécessité imposée par le parcours de soins de la patiente 41
4.2. Les outils au service de la coordination ville-hôpital 41
4.3. Écoute, orientation et articulation avec les autres professionnels de santé 42
5. Proposition d'un outil pratique : fiche mémo « GEU-MTX » 43
Conclusion 47
Bibliographie 48
Table des matières 54
Table des tableaux 57
Table des illustrations 58
Annexes 59

Table des tableaux

Tableau 1 : Score de Fernandez[4] 7
Tableau 2 : Résumé des différentes toxicités du MTX rapportées dans le traitement des GEU 21
Tableau 3 : Exemples de conduites à tenir par le pharmacien si détection d'interactions médicamenteuses 36
Tableau 4 : Exemples de rubriques utiles retrouvées dans les fiches mémo .. 43

Table des illustrations

Figure 1 : Localisation des différentes GEU[2] 3
Figure 2 : Structures chimiques comparées du méthotrexate et de l'acide folique[7] 9
Figure 3 : Réduction de l'acide folique[8] 10
Figure 4 : Cycle de la thymidylate synthase et implication du THF dans la synthèse du dTMP[9] 11
Figure 5 : Mécanisme d'action du méthotrexate[10] 12
Figure 6 : Représentation d'un follicule ovarien et sécrétion d'AMH (d'après inviTRA) 28
Figure 7 : Évolution de la réserve ovarienne et du taux d'hormone antimüllérienne au cours de la vie reproductive[28] 29
Figure 8 : Fiche mémo « GEU-MTX » à destination des pharmaciens d'officine 45
Figure 9 : Fiche mémo « Mon suivi après traitement » à destination des patientes 46

Annexes

Annexe 1 : Fiches de suivi médical

CALENDRIER DE SUIVI MÉDICAL

		VISITES DE SUIVI				
EXAMENS / VISITES / TRAITEMENT / SURVEILLANCE	**VISITE D'INITIATION**	**VISITE à J7**	**VISITE à J14** **Uniquement en cas de deuxième injection de MTX à J7**	**FIN DE SUIVI**		
EXAMEN CLINIQUE	**x**	**(x)***	**(x)***	**(x)***		

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES						
NFS-TP-TCA	**x**	**(x)****				
hCG Plasmatique	**x**	**x**	**x**	**x**		
BILAN HÉPATIQUE	**x**	**(x)****				
BILAN RÉNAL	**x**	**(x)****				
ECHOGRAPHIE PELVIENNE	**x**	**(x)***	**(x)***	**(x)***		
TRAITEMENT						
MTX 1ere INJECTION	**x**					
MTX 2eme INJECTION		**(x)****				

EFFETS INDÉSIRABLES	**x**	**x**	**x**	**x**		

(×)* : uniquement si symptomatologie fonctionnelle

(x) : uniquement si indication pour une deuxième injection de MTX**

<u>Fiche de suivi à J7</u>

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE

GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

Initiales Patiente : |__|__|__|.|__| *Nom- Prénom* **Numéro Patiente :** |__|__|__|__|

Date de la visite de suivi à J7 : |__|__|/|__|__|/20|__|__|

Taux plasmatique d'hCG |__|__|__|__|__| mUI/mL Date : |__|__|/|__|__|/20|__|__|
Examen Clinique : Oui Non *Si OUI*, précisez la date :…….. |__|__|/|__|__|/20|__|__| Commentaires :……
Echographie Pelvienne Oui Non *Si OUI*, précisez la date :…….. |__|__|/|__|__|/20|__|__|

Commentaires

:……

……

Indication à une administration complémentaire de MTX
Oui Non

Si OUI, merci de justifier : …….

Nom Commercial de la Spécialité utilisée :…….

Dose totale administrée en mg : |__|__| Voie d'administration :
IM *In situ*
Posologie : : |__|,|__| mg/kg

Traitement complémentaire prescrit en rapport avec le traitement de la GEU (notamment traitement antalgique):
Oui Non

Nom commercial de la spécialité	Posologie

Y a-t-il une indication au traitement Chirurgical ? Oui Non *Si OUI, merci de préciser* : …….
Effets Indésirables : En cas de survenue d'effet(s) indésirable(s), merci de compléter le formulaire d'effet indésirable joint en Annexe V.
Médecin Prescripteur : …… *(Nom-Prénom)* Adresse e-mail : ……@……. **Hôpital :** **Cachet du médecin**

Tout patient dispose dans les limites définies par la réglementation de protection des données personnelles, d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles qui le concernent ainsi que d'un droit à la limitation du traitement de ses données personnelles et du droit de définir des directives relatives au sort de ses données après son décès.

Les laboratoires n'ayant pas accès à l'identité des patients, le patient peut exercer ses droits auprès de son médecin prescripteur.

Tout patient peut également, s'il le souhaite, exercer ses droits par courrier électronique auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de l'un des laboratoires, à l'une des adresses suivantes :

- ACCORD HEALTHCARE FRANCE : dpo_france@accord-healthcare.com
- VIATRIS SANTE : dataprivacy@viatris.com
- TEVA SANTE : EUPrivacy@tevaEU.com

Dans ce cas, l'identité complète (prénom, nom) du patient sera rendue accessible au DPO.

Le patient dispose également de la possibilité d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données personnelles compétente - la CNIL pour la France.

<u>Fiche de suivi à J14 en cas d'administration d'une seconde dose de MTX</u>

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE
MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE
GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

Initiales Patiente : |__|__|__|.|__| *Nom- Prénom* **Numéro Patiente :** |__|__|__|__|

Date de la visite de suivi à J14 : |__|__|/|__|__|/20|__|__|

Taux plasmatique d'hCG | __|__|__|__|__| mUI/mL Date : |__|__|/|__|__|/20|__|__|
Examen Clinique : Oui Non *Si OUI*, précisez la date :…….. |__|__|/|__|__|/20|__|__| Commentaires :…… …… ……

Echographie Pelvienne Oui
Non

Si OUI, précisez la date :……
|__|__|/|__|__|/20|__|__|

Commentaires
:……
……
…….

Traitement complémentaire prescrit en rapport avec le traitement de la GEU (notamment traitement antalgique):
Oui Non

Nom commercial de la spécialité	Posologie

Y a-t-il une indication au traitement Chirurgical ? Oui
Non

Si OUI, merci de préciser : …….
Effets Indésirables : En cas de survenue d'effet(s) indésirable(s), merci de compléter un formulaire d'effet indésirable joint en Annexe V. Médecin Prescripteur : …… *(Nom-Prénom)* Adresse e-mail : ……@…… **Hôpital :** **Cachet du médecin**

Tout patient dispose dans les limites définies par la réglementation de protection des données personnelles, d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles qui le concernent ainsi que d'un droit à la limitation du traitement de ses données personnelles et du droit de définir des directives relatives au sort de ses données après son décès.

Les laboratoires n'ayant pas accès à l'identité des patients, le patient peut exercer ses droits auprès de son médecin prescripteur.

Tout patient peut également, s'il le souhaite, exercer ses droits par courrier électronique auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de l'un des laboratoires, à l'une des adresses suivantes :

- ACCORD HEALTHCARE FRANCE : dpo_france@accord-healthcare.com

- VIATRIS SANTE : dataprivacy@viatris.com
- TEVA SANTE : EUPrivacy@tevaEU.com

Dans ce cas, l’identité complète (prénom, nom) du patient sera rendue accessible au DPO.

Le patient dispose également de la possibilité d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données personnelles compétente - la CNIL pour la France.

FICHE DE FIN DE SUIVI

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE
MÉTHOTREXATE SOLUTION INJECTABLE
GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

Initiales Patiente : |__|__|__|.|__| *Nom- Prénom* **Numéro Patiente :** |__|__|__|__|

Date : |__|__| /|__|__| /20 |__|__|

Négativation du taux d'hCG plasmatique : Oui Non

Si OUI, précisez la date : |__|__|/|__|__|/20|__|__|

Si NON : Les grossesses évolutives initialement traitées par MTX doivent être déclarées au CRPV dont dépend le médecin.

Contraception instaurée : Oui Non

Effets Indésirables :

En cas de survenue d'effet(s) indésirable(s), merci de compléter un formulaire d'effet indésirable joint en Annexe V.

Médecin Prescripteur : ……
(Nom-Prénom)

Adresse e-mail :
……@……

Hôpital :

Cachet du médecin

Tout patient dispose dans les limites définies par la réglementation de protection des données personnelles, d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles qui le concernent ainsi que d'un droit à la limitation du traitement de ses données personnelles et du droit de définir des directives relatives au sort de ses données après son décès.

Les laboratoires n'ayant pas accès à l'identité des patients, le patient peut exercer ses droits auprès de son médecin prescripteur.

Tout patient peut également, s'il le souhaite, exercer ses droits par courrier électronique auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de l'un des laboratoires, à l'une des adresses suivantes :

- ACCORD HEALTHCARE FRANCE : dpo_france@accord-healthcare.com
- VIATRIS SANTE : dataprivacy@viatris.com
- TEVA SANTE : EUPrivacy@tevaEU.com
- .

Dans ce cas, l'identité complète (prénom, nom) du patient sera rendue accessible au DPO.

Le patient dispose également de la possibilité d'introduire une réclamation auprès de l'autorité de protection des données personnelles compétente - la CNIL pour la France

HAIE Paola

Contribution du pharmacien d'officine dans le suivi d'une grossesse extra-utérine traitée par méthotrexate

RÉSUMÉ

La grossesse extra-utérine constitue une urgence gynécologique et représente environ 2% des grossesses diagnostiquées en France. La prise en charge repose de plus en plus sur une méthode non chirurgicale : le traitement médicamenteux par méthotrexate. Cet antifolique, qui bloque la synthèse des acides nucléiques, constitue aujourd'hui une option thérapeutique validée pour les grossesses extra-utérines répondant à des critères de sélection stricts.

Ce traitement expose néanmoins à une toxicité maternelle avec des effets indésirables digestifs, hépatiques et hématologiques nécessitant une surveillance clinico-biologique rapprochée. Il comporte également un risque de toxicité fœtale en cas de grossesse de localisation indéterminée, ainsi qu'un impact, bien que discuté, sur la fertilité ultérieure.

Dans ce contexte de suivi majoritairement ambulatoire, le pharmacien occupe une position stratégique. Son expertise du médicament lui permet de détecter des interactions médicamenteuses à haut risque avec le méthotrexate. Il joue également un rôle central dans l'éducation thérapeutique et la promotion de l'adhésion au suivi biologique, ainsi que la surveillance précoce des signes de toxicité.

Afin d'illustrer et d'harmoniser ce travail, deux fiches mémos ont été élaborées. La première, destinée aux pharmaciens d'officine, présente les principales contre-indications et interactions médicamenteuses. La seconde, à destination des patientes, recense les médicaments à éviter, propose une représentation visuelle du suivi biologique et expose la conduite à tenir en cas de signes d'urgence.

Mots-clés : grossesse extra-utérine, méthotrexate, toxicité, pharmacien d'officine, suivi

The role of community pharmacist in the follow-up of methotrexate-treated ectopic pregnancy

ABSTRACT

Ectopic pregnancy is a common gynaecological emergency, accounting for around 2% of diagnosed pregnancies in France. The management of this condition is increasingly based on a non-surgical approach involving medical treatment with methotrexate. This antifolate agent inhibits nucleic acid synthesis and is now a validated therapeutic option for ectopic pregnancies that meet strict selection criteria.

However, this treatment carries a risk of maternal toxicity, including adverse effects on the gastrointestinal, hepatic and haematological systems, which require close clinical and biological monitoring. There is also a risk of foetal toxicity in cases of pregnancy of unknown location, as well as a debated impact on future fertility.

In the context of predominantly outpatient follow-up, the community pharmacist occupies a strategic position. Their expertise in drug therapy enables them to identify potentially dangerous interactions between methotrexate and other drugs. They also play a central role in educating patients, encouraging adherence to biological follow-up and facilitating the early detection of signs of toxicity.

To illustrate and standardise this approach, two reference sheets have been developed. The first is intended for community pharmacists and outlines the main contraindications and drug interactions. The second is designed for patients and lists medications to avoid. It also provides a visual overview of biological follow-up and describes the appropriate course of action in the event of warning signs.

Keywords: ectopic pregnancy, methotrexate, toxicity, community pharmacist, patient education, reference, monitoring