



Prise en charge de la GEU en 2024



Pr Guillaume Legendre

Service de Gynécologie-Obstrétique -CHU Angers





RPC Prise en Charge de la Grossesse Extra-Utérine tubaire

Guillaume Legendre, Angers

Aubert Agostini, Marseille

Hervé Fernandez, Paris



Définition

- GEU: Grossesse Extra Utérine Tubaire
 - Résidu de grossesse en dehors de la cavité utérine
 - Exclusion grossesses interstitielles, cornuales, cervicales, isthmiques
- GEU tubaire 96 à 99% des localisations
 - 83% ampullaires
 - 12.3% isthmiques
 - 4.7% pavillonnaires
 - *Breen et al 1970*

Le groupe d'expert propose de définir la GEU tubaire comme la présence d'une grossesse ou d'un résidu de grossesse dans la portion extra-myométriale de la trompe (isthme, ampoule ou pavillon).

Critères de définition



PARI(S) SANTÉ FEMMES

Activité

- Taux de BHCG
- Taux de progestéronémie (nmol/ml) (critère optionnel)
- Présence masse latéro utérine (mm)
- Activité cardiaque
- Épanchement intra abdominal

Symptomatologie

- Stabilité hémodynamique
- Douleur abdomino pelvienne spontanée ou provoquée

NICE guidelines, 2023

Cohen et al. 1999

Shalev et al. 1995

Diagnostic and mangement of ectopic pregnancy BJOG 2016

RPC Prise en charge de la GEU Tubaire



Mavrellos et al. 2016

Fernandez et al. 1991

Arbre décisionnel

	GEU non active	GEU peu active	GEU active
Taux de BHCG (UI)	<1000	1000- 5000	>5000
Progestéronémie* (nmol/ml)	<2	2- 10	>10
Taille de l'image latéro utérine (mm)	<35	<35	>35
Présence d'une activité cardiaque au sein de l'embryon	Non	Non	Possible
Epanchement intra-abdominal	Non	Non	Possible

- La GEU non active ou peu active est définie lorsque l'ensemble des critères sont réunis.
- La GEU active est définie par la présence d'un seul critère.
- Symptomatique:
 - Stabilité hémodynamique
 - Absence de douleur abdomino pelvienne provoquée ou spontanée

Epidémiologie



Mondial: (Zhang et al. 2023)

- Incidence standardisée sur âge 170,33 pour 100 000 personnes
- Décès standardisé sur âge 0,16 pour 100 000 personnes

France:

- Région Auvergne : (Coste et al. 1994 et 2004, Job Spira 2003)
 - 20.2 pour 1000 naissances, 15.8 pour 1000 grossesses
 - Diminution GEU pour échec contraception, augmentation pour échec de reproduction
- Données PMSI (rapport 2008)
 - 13000 séjours hospitaliers
 - 1.6 GEU pour 100 naissances
 - Répartition hétérogène sur le territoire

Facteurs associés

- **Facteurs de risque :**

- Age maternel élevé (**OR : 2.9 à 9.05**)
- Antécédents de maladie inflammatoire pelvienne (**OR : 3.4**)
- Antécédents de GEU (**OR : 2.98 à 16**)
- Tabac (**OR : 1.7**), avec effet dose
- Antécédents de pertes de grossesses précoces (**OR : 1.2 à 3**)
- Infertilité, notamment d'étiologie tubaire, (avec ou sans hydrosalpinx) : (**OR :2.01**)
- Chirurgie pelvienne, notamment avec la chirurgie tubaire (**OR : 4**) et les appendicectomies (**OR :1.64**)
- Endométriose (**OR :1.30 à 1.51**)
- DIU (**OR 1.3 à 16.4**) dans la sous population des femmes sous contraception

- **Récidive (8 à 17%) :**

- Nulliparité (**OR : 12**)
- IVG (**OR : 1.8 à 129**)
- Antécédents de chirurgie pelvienne (**OR : 6.4 à 17**)



RPC Prise en charge de la Grossesse Extra-Utérine tubaire

PICO Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement par MTX est-elle moins morbide ?

Dr Chloé MIGUET-BENSOUDA - LYON
Pr Géry LAMBLIN - LYON



Argumentaire



Etudes randomisées expectative vs MTX

- 4 ERC : *Jurkovic 2017, Silva 2014, Van Mello 2013, Korhonen 1996*
- 3 méta-analyses : *Solangon 2023, Naved 2022, Colombo 2020*

De 103 à 235 patientes



- Asymptomatiques
- GEU tubaire
- Pas d'activité cardiaque
- Pas épanchement majeur
- hCG <1500 ou <2000

Suivi



- Souvent 1er dosage hCG à 48h
- Puis hebdomadaire
- Augmentation +15% : échec



Pas de différence :

- Succès de prise en charge : **68 à 82%**
- Nécessité d'une injection de MTX complémentaire à la stratégie choisie
- Recours à une chirurgie
- Effets indésirables
- Durée jusqu'à la rémission

Facteurs prédictifs

De succès

- hCG <1000 UI/L
- hCG en décroissance à 48h
- Progestéronémie <10 µg/L

D'échec

- hCG >1000 UI/L
- hCG en augmentation à 48h
- Progestéronémie >15µg/L

Neutres

- Visualisation du sac gesta
- Taille de la MLU
- Présence d'un épanchement
- Présence de métrorragies

ERC et méta-analyses : *Jurkovic2017, Silva 2014, Van Mello 2013, Korhonen 1996, Solangon 2023, Naved 2022, Colombo 2020*

Etudes non comparatives : *Shulman 2023, Mavrelos 2013, Levin 2011, Trio 1995, Elson 2004*

L'expectative est-elle moins morbide...

Sur la qualité de vie ?

→ ERC : Van Mello 2015 (n=73)

À 1, 4 et 12 semaines :

- SF36-PCS
- SF36-MCS
- RSCL physical symptoms
- HADS depression
- HADS anxiety

Pas de différence
MTX vs expect

Sur la fertilité ?

→ ERC : Wekker 2023 (n=73)

Délai avant nouvelle grossesse, % nouvelle grossesse à 12 semaines

Pas de différence MTX vs expect

→ Etudes rétrosp : Hao 2023, dermidag 2016, Baggio 2021

Taux de grossesse spontanée, récurrence GEU, Naissance vivante, Délai avant GIU

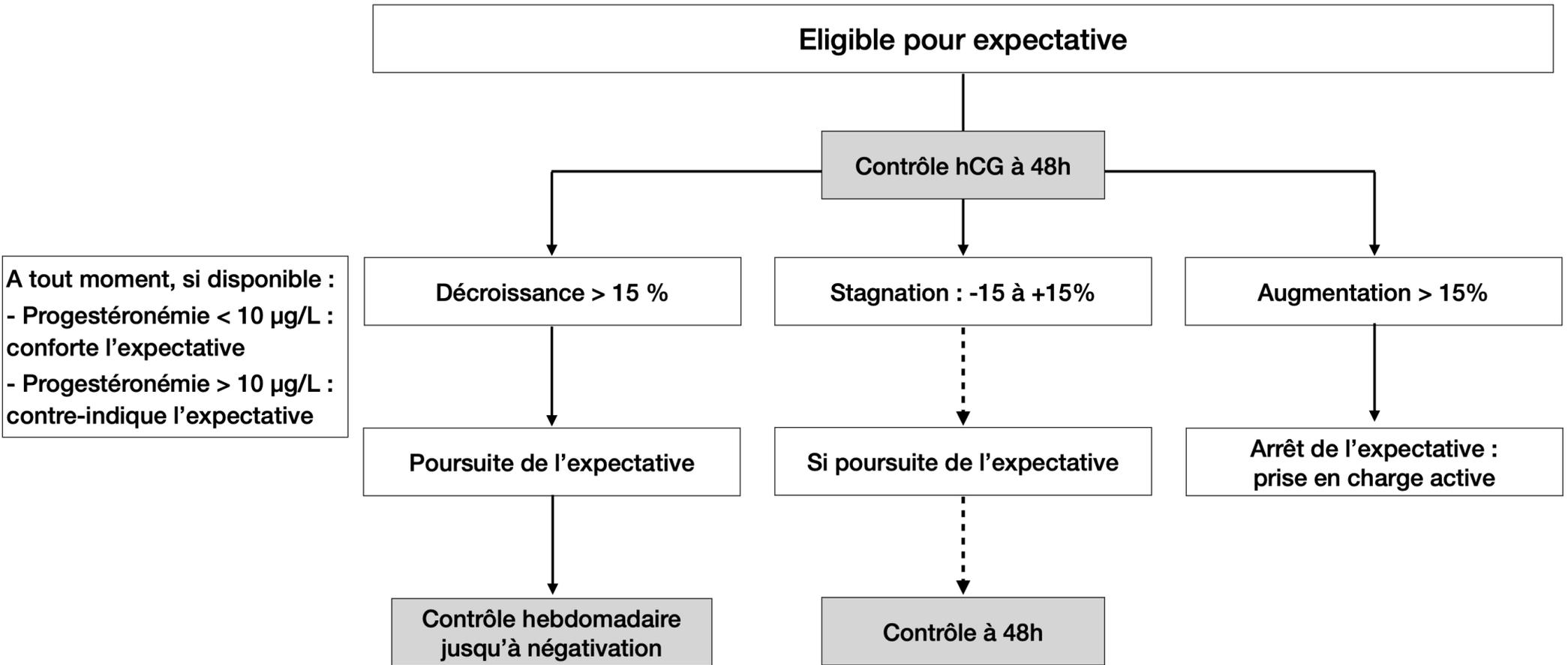
Pas de différence
ou
en faveur de l'expectative

(Effet lié aux caractéristiques de le GEU ?!)

RECOMMANDATIONS

Type de GEU	Recommandation
Active	Il est recommandé de ne pas envisager d'attitude expectative <i>Recommandation forte, qualité de preuve basse</i>
Symptomatique	
Peu active	Absence de recommandation
Non active <u>ET</u> asymptomatique	Il est recommandé de proposer une attitude expectative comme alternative au traitement médical par méthotrexate <i>Recommandation forte, qualité de preuve basse</i>

RECOMMANDATIONS



Conclusion

Place de **l'expectative** pour les GEU tubaires
non actives et asymptomatiques

- hCG < 1000 UI/L
- Si disponible:
Progesteronémie < 2 microg/L



PARI(S) SANTÉ FEMMES



RPC Prise en charge de la grossesse extra-utérine tubaire

PICO Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement chirurgical est-elle moins morbide ?

Dr Guillaume Parpex et Pr Louis Marcellin

Paris



Axes de réflexion : expectative vs. chirurgie

- Taux de réussite ?

Echec de traitement = recours à un traitement de deuxième ligne (médical ou chirurgical)

- Quelles GEU ?

	GEU non active	GEU peu active
Taux de BHCG (UI/L)	<1000	1000 à 5000
Progestéronémie (nmol/ml)	<2	2 à 10
Taille de l'image latéro utérine (mm)	<35	
Activité cardiaque	Non	
Epanchement intra-abdominal	Non	

- Fertilité ultérieure ?

Réussite du traitement

- Aucune étude n'a comparé l'attitude expectative vs. chirurgie.
- Taux de réussite de l'attitude expectative :
 - GEU tubaire non active : Elson et al. 2007 : 70% (n=107), Mavrelos et al. 2013 : 71% (n=146), Ylöstalo et al. 1992 : 69% (n=83)
 - GEU tubaire peu active : Takashima et al. 2009 : 93% (n=46), Shalev et al. 1995 : 47% (n=60).
- Comparaison des taux de réussite attitude expectative vs. salpingotomie :
 - Une méta-analyse : Buster et al. 2007 : 76% (n=1750) vs 68% (n=717)

Au total, en cas de GEU tubaire non active et asymptomatique, le taux de succès est proche de 70%, comparable au traitement par salpingotomie. Données insuffisantes pour la GEU peu active.

Conséquences sur la fertilité

- Taux de naissance vivante
 - Baggio et al. 2021 : étude rétrospective attitude expectative (n=49) vs salpingectomie (n=89). Taux de naissance vivante : 45% vs 21% (p=0,02).
- Taux de grossesse intra-utérine
 - Attitude expectative (n=49) vs. salpingotomie (n=97). Taux de grossesse intra-utérine : OR 2,89 (CI 1,22-6,86)
- Perméabilité tubaire
 - Takashima et al. 2009 : expectative (n=46) vs salpingotomie (n=80) : HSG à 3 mois sur trompe homolatérale : 72% vs. 75% de perméabilité tubaire
 - Elito et al. 2006 et Rantala et al. 1997 : trompe homolatérale perméable par HSG après expectative: 78% (n=50), 93% (n=30)
- Risque de récurrence de GEU
 - 4 études rétrospectives : taux comparable entre le groupe attitude expectative vs. salpingotomie (n=204) ou salpingectomie (n=331)

Au total, la fertilité ultérieure est comparable après attitude expectative comparée à la chirurgie, sans augmenter le risque de récurrence de GEU.

Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement chirurgical est-elle moins morbide ?

- **Il est recommandé de proposer une attitude expectative comme alternative au traitement chirurgical aux patientes présentant une GEU tubaire non active et asymptomatique.**

Recommandation faible, Qualité de preuve basse



RPC Prise en Charge de la Grossesse Extra-Utérine tubaire

Chez une patiente présentant une GEU tubaire (P) indiquant un traitement par MTX, le régime monodose (I) est-il plus intéressant (rapport bénéfices (taux de décroissance des HCG/Nécessité d'une prise en charge chirurgicale)/risques) (O), que le régime à dose multiple (C) ?

?



Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, le régime à dose multiple est-il plus efficace que le régime monodose ?

		Dose multiple	Monodose
Succès (pas de recours à une chirurgie)	Etudes publiées	35	154
	N patients	2486	19402
	Taux de (% , IC95%)	87,3% (83,5-91,2)	82,6% (81,2-84)
Effets indésirables	Etudes publiées	21	58
	N patients	308	448
	% (IC95%)	23,9 (16,12-31,75)	10,48 (6,4-14,55)

- ✓ 15 études ont comparé directement les 2 types de protocoles (monodose vs dose multiples):
 - 11 études randomisées
 - 6 études de cohortes (1 prospective et 5 rétrospectives)

- ✓ 3 méta-analyses sont effectuées

Yang C et al. Reprod Biomed Online 2017; Yuk JS et al. Int J Gynaecol Obstet 2018; Alur-Gupta S et al. Am J Obstet Gynecol. 2019

Critère de jugement « échec du méthotrexate »: **OR =1,62 (0,46 - 6,49)**

Effet secondaires: protocole dose unique vs dose multiple (multidose ou double dose) vs :**OR =0,73(0,59 – 0,91)**
 protocole double dose vs dose unique : **OR=1,53 (1,01-2,30)**

Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, le régime à dose multiple est-il plus efficace que le régime monodose ?

Recommandation 2.2.2.

Il est recommandé de ne pas privilégier un protocole multidose par rapport à un protocole monodose afin d'augmenter le taux de succès d'un traitement par méthotrexate.

Recommandation forte Qualité de la preuve de preuve modéré

Il est recommandé de privilégier le traitement monodose de méthotrexate au protocole multidose afin de limiter le risque d'effets indésirables .

Recommandation forte. Qualité de la preuve élevée

Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, quelles sont les modalités du régime monodose ?

- ✓ Taux de succès en population française avec dose/poids = 1mg/kg
 - Essai randomisée de Rozenberg et coll: groupe MTX = 74,2%
 - Essai randomisée Demeter, le taux de succès dans le bras MTX = 72,1%
- ✓ Pas d'étude comparant:
 - une dose/poids (1mg/kg) avec une dose/surface corporelle (50mg/m²)
 - Une supplémentation systématique en acide folique

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur le mode de calcul de la dose de MTX à administrer (dose/poids ou dose/surface corporelle).

Absence de recommandation

Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par Méthotrexate, l'ajout de mifépristone augmente-t-il l'efficacité du traitement (taux de décroissance des HCG/Nécessité d'une prise en charge chirurgicale)?

Audrey Astruc, Pierre Emmanuel Bouet (Angers)



Argumentaire

- **Mifépristone** : Stéroïde de synthèse efficace pour l'évacuation des grossesses intra-utérines.
- **Études sur GEU tubaire** : Peu d'études disponibles.
 - **Études prospectives contrôlées (N=50 et N=30)** : Bénéfice de la mifépristone.
 - **Essai contrôlé randomisé (Rozenberg et Al, N=212)** : Pas de bénéfice significatif (RR 1.07 (0.92-1.25), $P=0.41$).

Méta analyses

- **Méta analyses 2021 (N=442) et 2023 (N=262) :** Pas de supériorité de la mifépristone avec le méthotrexate :
 - **Succès du traitement :** RR 0.89 (0.86–1.01), $P=0.10$ et RR 0.89 (0.78-1.02).
 - **Risque de deuxième injection ou reprise chirurgicale :** Aucun bénéfice.

Xiao et Al., 2021 ; Al Wattar et Al., 2024

Impact de la progestéronémie

- **Étude de Rozenberg et Al (3) :**
 - **Effet anti-progestérone :** Intérêt de la mifépristone si progestéronémie ≥ 10 mmol/L (RR 2.16 (1.06-4.44), $P= 0.01$).
 - Aucune donnée sur la progestéronémie sanguine dans les 2 méta analyses
 - Progestéronémie sanguine non réalisée en routine dans tous les centres

Au Total

- L'ajout de mifépristone au traitement médical par méthotrexate n'a pas démontré d'intérêt sur le taux de succès de la prise en charge

Recommandation:

Dans une GEU tubaire, il est recommandé de ne pas associer un traitement par mifépristone à une injection de méthotrexate pour augmenter l'efficacité du traitement.

Recommandation forte, Qualité de preuve élevée

Question 2.3.1

Chez une patiente présentant une GEU tubaire, le traitement par MTX par rapport au traitement chirurgical est-il moins morbide ?

Expert : Henri Marret

Morbidité : Pas de différence MTX /Chirurgie

- **second traitement**
- GEU tubaire accessible à traitement conservateur
- soit chirurgical par salpingotomie
- soit médical par injection de Métho monodose
- ont un risque de 10 à 30% de traitement complémentaire (chirurgie secondaire pour les patientes traitées médicalement et injection de de Métho en cas de salpingotomie). En faveur de chirurgie mais compenser si 2 doses de Métho.
- **8-10% de salpingectomies**

- Les hCG se négativent deux fois plus vite après chirurgie qu'après MTX (13j versus 28 j)
- Fernandez et al. 1998 et dans cette méta-analyse Hajenius2007.

Plus d'effets secondaires si MTX

- En comparaison au traitement chirurgical conservateur seul, le traitement par MTX en cas de GEU tubaire non rompue a des complications plus fréquentes qui peuvent être responsables d'une altération de la qualité de vie plus importante pendant le traitement. Nieuwkerk et al 1998
- Cependant, les complications de la chirurgie sont plus sévères que celles liées au MTX. Moeller et al 2009

Pas de différence en Fertilité

- le taux de grossesse intra-utérine était de 64% dans le groupe MTX versus 71,4% si salpingotomie (NS).
- Avec un taux de grossesse extra-utérine itérative de 10,1% après méthotrexate et de 9,9% en cas de salpingotomie (NS)
- méta-analyse de 2023 de Hao et al,

Conclusion

- ✓ Pas de différence majeure en résultat et morbidité si traitement complet
- ✓ Concernant la fertilité, il n'y a pas de différence en termes de taux de grossesse évolutive ou de récurrence de GEU que le traitement soit médical par méthotrexate ou soit chirurgical conservateur.

R1 – Chez une patiente ayant une GEU tubaire traitée par MTX ou chirurgie , les données ne montrent pas de différence suffisante en terme de morbidité ou de fertilité pour privilégier l'un ou l'autre traitement.

Absence de recommandation



RPC Prise en Charge de la Grossesse Extra-Utérine tubaire

PICO Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à la salpingectomie est-elle moins morbide ?

Dr Pauline Chauvet
Clermont-Ferrand



Morbidité de la chirurgie

- Wenjing et al.2022: méta-analyse 24 essais randomisés (N=2354), seule étude avec des données sur la morbidité per-opératoire.
 - pas de différence en terme de durée opératoire, durée d'hospitalisation, volume de saignement opératoire moindre dans le groupe salpingotomie (WMD = -164.86; 95%CI, -195.3-134.34; $p < 0.00001$), mais certainement peu d'impact clinique de cette différence.
- **Il ne semble pas exister de différence en terme de morbidité chirurgicale entre la réalisation d'une salpingotomie et d'une salpingectomie par voie coelioscopique.**

Fertilité après GEU tubaire

- Prise en considération de l'état tubaire controlatéral et du contexte d'infertilité de la femme (ou du couple).
- Mol et al. 2014: 446 femmes avec GEU tubaire et trompe controlatérale saine
 - taux cumulé de grossesses à 36 mois post-opératoire 60,7 % après salpingotomie vs 56,2 % après salpingectomie (95% CI 0,81–1,38; log-rank $p=0,678$).
 - Trophoblaste persistant plus fréquent dans le groupe salpingotomie (14 [7 %] contre 1 [<1 %] [RR] 15,0, IC à 95 % 2,0–113,4).
 - Récidive de GEU: 18 femmes (8 %) dans le groupe salpingotomie et 12 (5 %) dans le groupe salpingectomie (RR 1,6, IC à 95 % 0,8-3,3).
- Résultats similaires dans l'étude de Becker et al., 2011,
- et dans l'essai de Fernandez et al, 2013: comparaison salpingectomie vs salpingotomie + méthotrexate.
 - Fertilité post-opératoire à 2 ans pas de différence
 - (70% dans le groupe salpingotomie versus 64% dans le groupe salpingectomie, (HR 1.06 (0.69–1.63) $P=0.78$).

Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à la salpingectomie est-elle moins morbide ?

- **Chez une patiente présentant une GEU tubaire, il est recommandé de réaliser soit une salpingotomie soit une salpingectomie pour la fertilité.**
 - **Recommandation forte, Qualité de preuve élevée**
- **Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la place de la salpingectomie et de la salpingotomie chez les patientes présentant un trompe controlatérale altérée.**
 - **Absence de recommandation**
- **Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la place de la salpingectomie et de la salpingotomie chez les patientes présentant des facteurs d'infertilité associés**
 - **Absence de recommandation**

Salpingotomie + Methotrexate ?



- Méta-analyse Cochrane Database 2007:
 - salpingotomie seule moins efficace (OR 0,25 [0,08à 0,76])
 - incidence plus élevée de persistance de tissu trophoblastique (OR 4,1 [1,3 à 13])
 - MAIS l'ajout de méthotrexate n'a évité aucun traitement secondaire par chirurgie...
- Akira et al. 2008: persistance de trophoblaste moins importante quand ajout de MTX (0/41 patiente, vs 7/40 patientes (17,5 %) ($p < 0,05$))
- Persistance de trophoblaste semble donc plus élevée en l'absence de MTX mais quel bénéfice pour les patientes?
 - **L'ajout de MTX en prophylaxie après salpingotomie semble efficace sur la diminution des hCG et la persistance de trophoblaste, mais son intérêt pour les patientes en termes de diminution de traitement secondaire par chirurgie n'est pas établi,**
 - **ce d'autant plus que ce bénéfice potentiel est à mettre en balance avec les effets secondaires potentiels du MTX.**

Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à la salpingectomie est-elle moins morbide ?



Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'ajout d'une injection systématique de MTX lors de la réalisation d'une salpingotomie en comparaison à la réalisation d'une salpingectomie seule pour la diminuer la morbidité ultérieure.

Absence de recommandation



RPC Prise en Charge de la Grossesse Extra-Utérine tubaire

PICO : Chez une patiente avec un antécédent de GEU tubaire, la réalisation systématique d'un bilan tubaire (coelioscopie/HSG/Hycosi) par rapport à l'expectative permet-elle d'améliorer la fertilité ultérieure ou d'éviter le risque de récurrence ?

Dr Ludivine Dion

CHU Rennes



Revue de la littérature :



- Aucune étude n'a cherché à démontrer l'intérêt de réaliser un bilan pour évaluation tubaire après une GEU tubaire en vue d'étudier la fertilité ou le risque de récurrence par rapport à l'expectative.
- Aucune étude n'existe sur l'intérêt de l'évaluation post-opératoire de la trompe controlatérale en cas de réalisation d'une salpingectomie.

Revue de la littérature :



- **Ding et al. 2016** : étude rétrospective, évaluation la qualité tubaire par un score tubaire composite associant les données per-opératoires (aspect trompe et du pavillon, aspect de la muqueuse) et les données d'une hystérosalpingographie à 5 mois d'une GEU tubaire traitée par salpingotomie :
 - 975 patientes traitées, 480 avec un désir de grossesse ultérieur incluses
 - Taux de grossesse spontanée en fonction du score tubaire :
 - Faible : 70,9% ; Modéré : 66% ; Sévère : 41,8%
 - Taux de récurrence de GEU en fonction du score :
 - Faible : 2,8% ; Modéré : 4,2% ; Sévère : 10,9%

Revue de la littérature :



- **Garcia Grau, E. et al. 2011** : Évaluation de la perméabilité tubaire après GEU tubaire traitée par MTX.
 - 144 patientes traitées
 - hystérosalpingographie réalisée à 3 mois
 - 72,2% HSG normale
 - 18,8% obstruction tubaire unilatérale
 - 2,8 % obstruction tubaire bilatérale
 - pas de différence entre les patientes ayant eu 1 ou 2 injections de MTX
 - taux de fertilité global 83,5% avec 78 ,5% de grossesse spontanée.
 - changement de stratégie thérapeutique (recours à la FIV) seulement pour 2,8% des patientes

Chez une patiente avec un antécédent de GEU tubaire, la réalisation systématique d'un bilan tubaire (coelioscopie/HSG/Hycosi) par rapport à l'expectative permet-elle d'améliorer la fertilité ultérieure ou d'éviter le risque de récurrence ?



Au total : Très peu de données sont disponibles pour évaluer la perméabilité tubaire après prise en charge médicale ou chirurgicale d'une GEU tubaire. Les études de cohortes rétrospectives retrouvent une anomalie tubaire dans environ 30 % des cas.

- Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'intérêt de la réalisation systématique d'une exploration tubaire après une GEU tubaire par rapport à l'expectative dans le but d'augmenter la fertilité ou de diminuer le risque de récurrence.

- Absence de recommandation

Recommandations pour la pratique clinique



PICO 2.5.3. Chez une patiente présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, le traitement chirurgical par rapport au traitement par MTX diminue-t-il le risque de complications ?

Dr Yohann Dabi – Dr Amelia Favier



Problématique de la récurrence des GEU

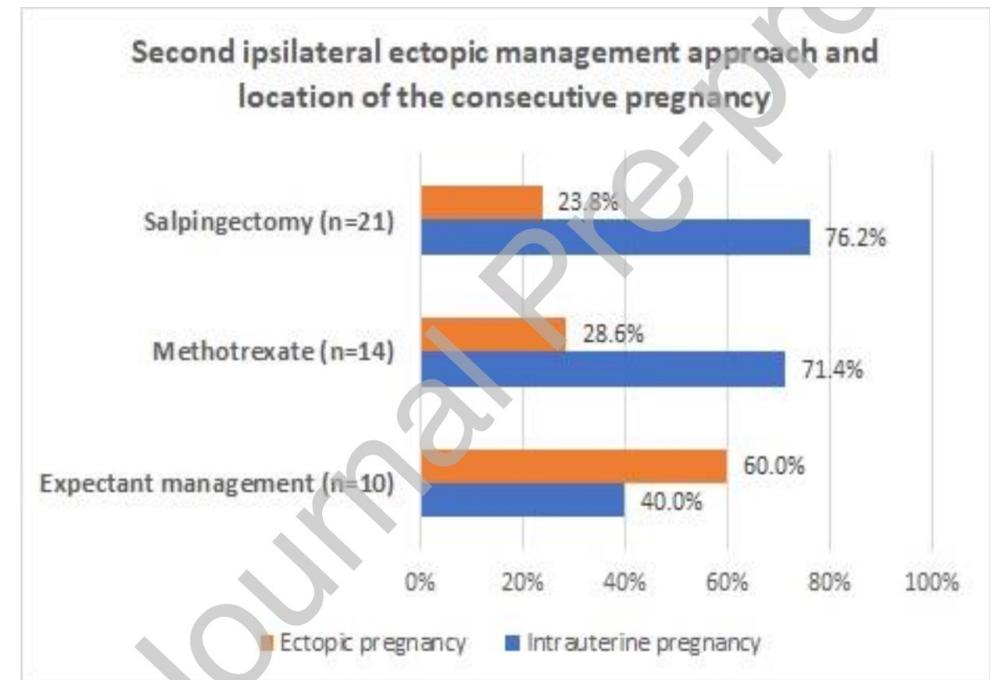
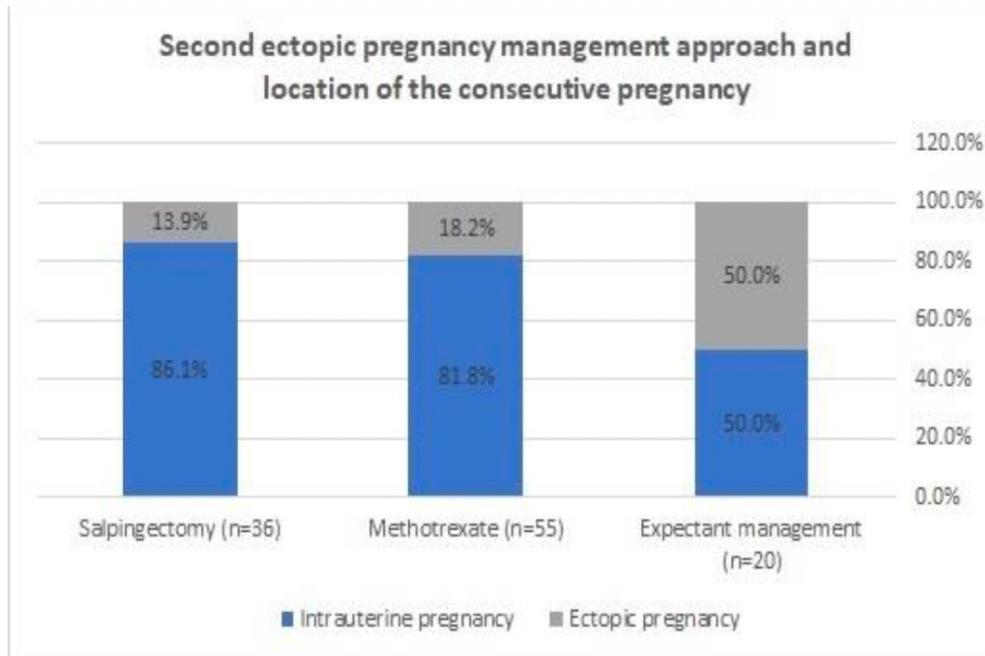
- Antécédent de GEU : premier facteur de risque de GEU ?
- La récurrence de GEU survient d'après les données de la littérature dans 5 à 25% des cas.
- Les taux de récurrence dans l'essai français DEMETER varient entre 8 et 12,5% quel que soit le type de traitement de la GEU et reste particulièrement élevé dans le groupe traité par salpingectomie.

*Skjeldestad et al. 1998; Butts et al. 2003;
de Bennetot et al. 2012; Mol et al. 2014
Fernandez et al. 2013*

Recurrent Tubal Ectopic Pregnancy Management and the Risk of a Third Ectopic Pregnancy

Gilad Karavani, MD   • Einat Gutman-Ido, MD • Shmuel Herzberg, MD • Henry H. Chill, MD • Adiel Cohen, BSc • Uri P. Dior, MD, MPH

1 seul article



Une littérature (très) pauvre

- Pas de données dans la littérature concernant les chances de grossesse intra utérine après les différentes options de traitement d'une seconde GEU.
 - Pas d'argument évident pour affirmer que la fonctionnalité de la trompe est mieux conservée par un geste moins invasif
 - (en pratique toutes les interventions pour GEU peuvent conduire à une dégradation de la trompe).
- Aucune donnée n'est disponible sur la prise en charge recommandée en cas de récurrence contralatérale chez une patiente ayant eu un traitement médical lors d'un antécédent de GEU.

Success rate of methotrexate treatment for recurrent vs. primary ectopic pregnancy: a case-control study

Gabriel Levin, Uri P. Dior, Asher Shushan, Ronit Gilad, Avi Benschushan & Amihai Rottenstreich

Characteristics	Recurrent ectopic pregnancy in future, <i>n</i> = 32	Single ectopic pregnancy, <i>n</i> = 262	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	<i>p</i> Value
Treatment success (%)	13 (40.6)	174 (66.4)	0.30	0.12–0.77	.01
Treatment failure (%)	19 (59.4)	88 (33.6)	–	–	–
Second MTX dose success (%)	11 (57.8)	59 (67.0)	–	–	–
Laparoscopy (salpingectomy) (%)	8 (42.2)	29 (33.0)	–	–	–

All continuous variables are expressed as median [interquartile range] (mean).

PICO 5 : Chez une patiente présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, le traitement chirurgical par rapport au traitement par MTX diminue-t-il le risque de complications ?

Synthèse: Les données de la littérature sont très pauvres, avec une seule étude permettant de répondre à cette question. Il semble qu'une prise en charge active (médicale ou chirurgicale) soit supérieure à une stratégie expectative.

Recommandation :

Chez les patientes présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'intérêt de la réalisation systématique d'une prise en charge chirurgicale par rapport au traitement par MTX dans le but de diminuer le taux de complications.



RPC Prise en Charge de la Grossesse Extra-Utérine tubaire

Synthèse

Pr Aubert AGOSTINI



Conclusion

Place de **l'expectative** pour les GEU tubaires non actives et asymptomatiques

	GEU non active	GEU peu active	GEU active
Taux de BHCG (UI)	<1000	1000- 5000	>5000
Progestéronémie* (nmol/ml)	<2	2- 10	>10
Taille de l'image latéro utérine (mm)	<35	<35	>35
Présence d'une activité cardiaque au sein de l'embryon	Non	Non	Possible
Epanchement intra-abdominal	Non	Non	Possible

Arbre décisionnel

- La GEU non active ou peu active est définie lorsque l'ensemble des critères sont réunis.
- La GEU active est définie par la présence d'un seul critère.
- Symptomatique:
 - Stabilité hémodynamique
 - Absence de douleur abdomino pelvienne provoquée ou spontanée

RPC Prise en charge de la GEU Tubaire C N O F

Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, le régime à dose multiple est-il plus efficace que le régime monodose ?

Recommandation 2.2.2.

Il est recommandé de ne pas privilégier un protocole multidose par rapport à un protocole monodose afin d'augmenter le taux de succès d'un traitement par méthotrexate.

Recommandation forte Qualité de la preuve de preuve modéré

Il est recommandé de privilégier le traitement monodose de méthotrexate au protocole multidose afin de limiter le risque d'effets indésirables .

Recommandation forte. Qualité de la preuve élevée

Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, quelles sont les modalités du régime monodose ?

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur le mode de calcul de la dose de MTX à administrer (dose/poids ou dose/surface corporelle).

Absence de recommandation

Au Total

- L'ajout de mifépristone au traitement médical par méthotrexate n'a pas démontré d'intérêt sur le taux de succès de la prise en charge

Recommandation:

Dans une GEU tubaire, il est recommandé de ne pas associer un traitement par mifépristone à une injection de méthotrexate pour augmenter l'efficacité du traitement.

Recommandation forte, Qualité de preuve élevée

Conclusion

- ✓ Pas de différence majeure en résultat et morbidité si traitement complet
- ✓ Concernant la fertilité, il n'y a pas de différence en termes de taux de grossesse évolutive ou de récurrence de GEU que le traitement soit médical par méthotrexate ou soit chirurgical conservateur.

R1 – Chez une patiente ayant une GEU tubaire traitée par MTX ou chirurgie , les données ne montrent pas de différence suffisante en terme de morbidité ou de fertilité pour privilégier l'un ou l'autre traitement.

Absence de recommandation

Conclusion

- *Le score composite de Fernandez est **le score le plus évalué dans la littérature** et peut être utile dans la stratégie thérapeutique pour prédire le taux de succès du MTX, avec un taux de succès entre 50 et 80 %.*
- *Le taux d'HCG seul, au diagnostic est probablement utile pour prédire les taux de succès du traitement **médicamenteux** dans le cas d'une GEU sans qu'un seuil puisse être proposé.*

- Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur la l'utilisation préférentielle d'un score pré-thérapeutique par rapport à l'utilisation d'un seuil d'HCG pour augmenter le taux de succès d'un traitement médical.

Absence de recommandation – absence de donnée

Recommandation 2.3.3.

- Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'utilisation d'un score pré-thérapeutique par rapport à l'utilisation de critères échographiques seuls pour augmenter le taux de succès du traitement par MTX.

Absence de recommandation

Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à la salpingectomie est-elle moins morbide ?



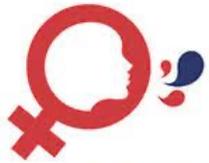
- **Chez une patiente présentant une GEU tubaire, il est recommandé de réaliser soit une salpingotomie soit une salpingectomie pour la fertilité.**
 - **Recommandation forte, Qualité de preuve élevée**
-
- **Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la place de la salpingectomie et de la salpingotomie chez les patientes présentant un trompe controlatérale altérée.**
 - **Absence de recommandation**
-
- **Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la place de la salpingectomie et de la salpingotomie chez les patientes présentant des facteurs d'infertilité associés**
 - **Absence de recommandation**

Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à la salpingectomie est-elle moins morbide ?



Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'ajout d'une injection systématique de MTX lors de la réalisation d'une salpingotomie en comparaison à la réalisation d'une salpingectomie seule pour la diminuer la morbidité ultérieure.

Absence de recommandation



PICO 10

En cas de grossesse extra utérine tubaire non rompue, il est recommandé de ne pas pratiquer une expression tubaire pour diminuer la morbidité par rapport à la salpingotomie

**Qualité de preuve Basse
Recommandation Faible**

Chez une patiente présentant une GEU traitée par MTX, le suivi par échographie et cinétique des HCG par rapport au suivi par cinétique des HCG uniquement est-il plus efficace ?

- ✓ Aucune littérature sur l'intérêt du suivi échographie + HCG versus HCG simple dans le suivi post méthotrexate
- ✓ Alourdit le parcours de soin
- ✓ Pertinent si signes cliniques forts

• **Chez une patiente ayant une GEU traitée par MTX, les données sont insuffisantes/absentes pour recommander de réaliser une surveillance par HCG + échographie plutôt que par HCG seule.**

• **Absence de recommandation**

Chez une patiente présentant une GEU traitée par MTX, le suivi par échographie et cinétique des HCG par rapport au suivi par cinétique des HCG uniquement est-il plus efficace ?

- ✓ Nombreuses études rétrospectives et quelques études prospectives ont essayé de valider une stratégie de surveillance des HCG post méthotrexate dans le traitement des GEU tubaires limiter les contrôles, de rassurer précocement les patientes
- ✓ Pas de supériorité d'un test de performance du succès du méthotrexate entre la surveillance des HCG entre J1 et J4, entre J1 et J7 ou entre J1, J4 et J7

- **Chez une patiente ayant une grossesse extra utérine traitée par méthotrexate, les données sont insuffisantes pour recommander de réaliser une surveillance par HCG à J1-J7 plutôt qu'à J1-J4-J7.**
 - **Absence de recommandation**

Chez une patiente avec un antécédent de GEU tubaire, la réalisation systématique d'un bilan tubaire (coelioscopie/HSG/Hycosi) par rapport à l'expectative permet-elle d'améliorer la fertilité ultérieure ou d'éviter le risque de récurrence ?



Au total : Très peu de données sont disponibles pour évaluer la perméabilité tubaire après prise en charge médicale ou chirurgicale d'une GEU tubaire. Les études de cohortes rétrospectives retrouvent une anomalie tubaire dans environ 30 % des cas.

- Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'intérêt de la réalisation systématique d'une exploration tubaire après une GEU tubaire par rapport à l'expectative dans le but d'augmenter la fertilité ou de diminuer le risque de récurrence.

- Absence de recommandation

PICO 5 : Chez une patiente présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, le traitement chirurgical par rapport au traitement par MTX diminue-t-il le risque de complications ?

Synthèse: Les données de la littérature sont très pauvres, avec une seule étude permettant de répondre à cette question. Il semble qu'une prise en charge active (médicale ou chirurgicale) soit supérieure à une stratégie expectative.

Recommandation :

Chez les patientes présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'intérêt de la réalisation systématique d'une prise en charge chirurgicale par rapport au traitement par MTX dans le but de diminuer le taux de complications.

Points particuliers



Adaptation au plateau technique et ressources humaines

Modalités de surveillance et prise en charge par MTX

Avis d'experts, CNGOF 2014

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

Points faibles: place respective de la salpingectomie/salpingotomie

Fiche information en cours de finalisation

Décision partagée

Information sur les différents traitements.

Fertilité/contraception après traitement de la GEU



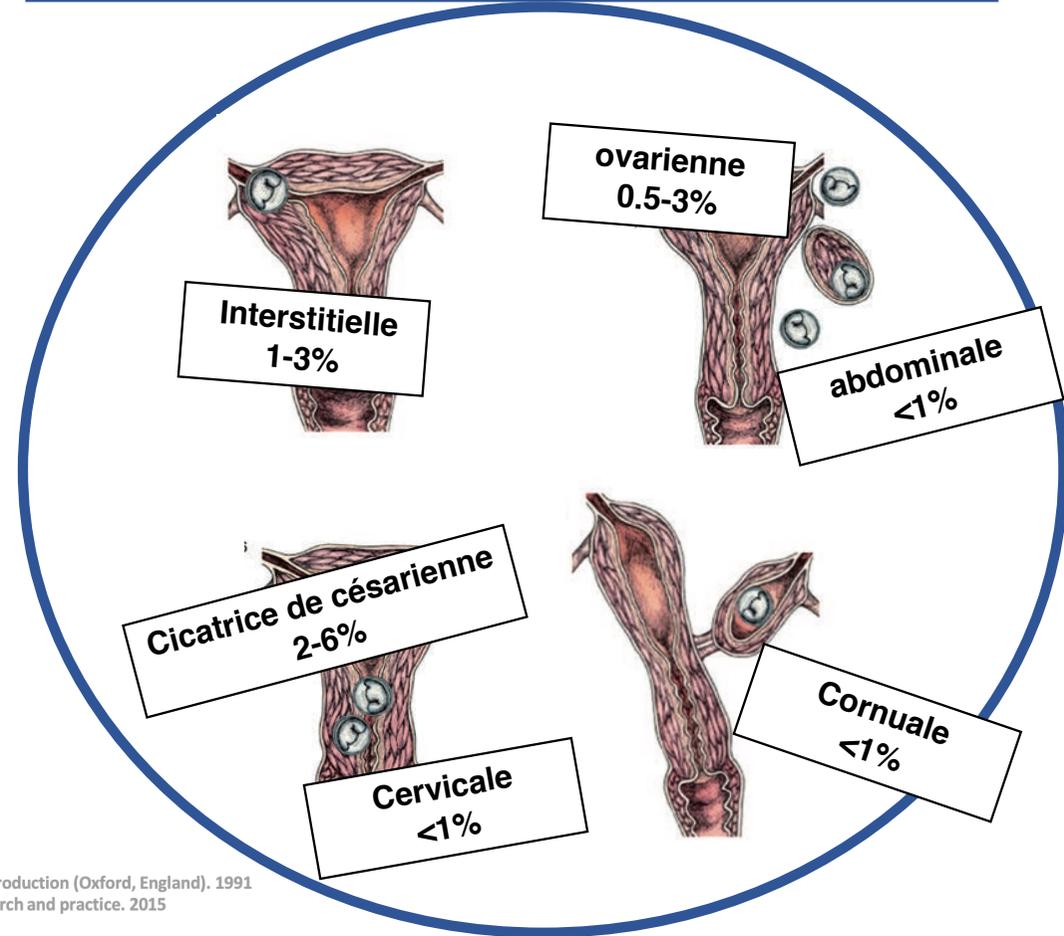
Contexte - Epidémiologie

Grossesses

GENT
< 5% des GEU

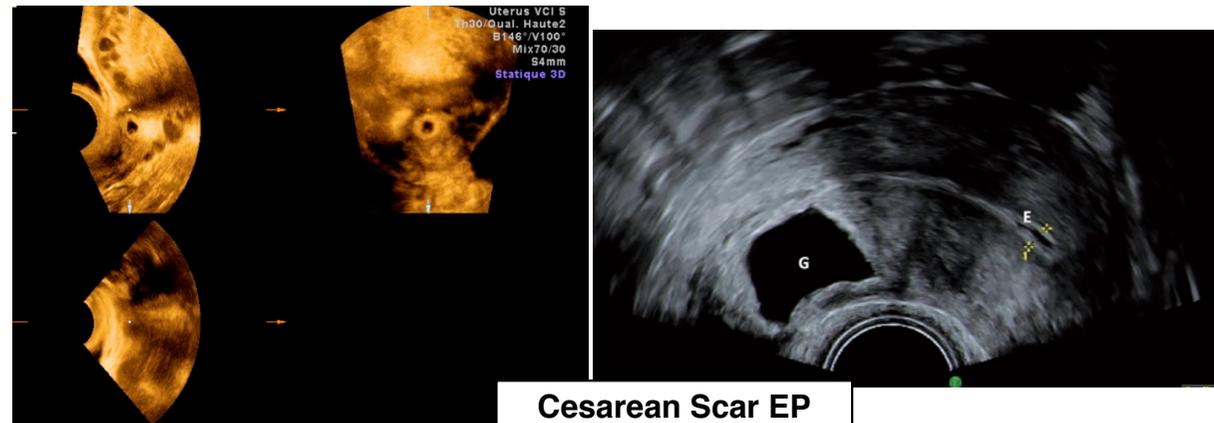
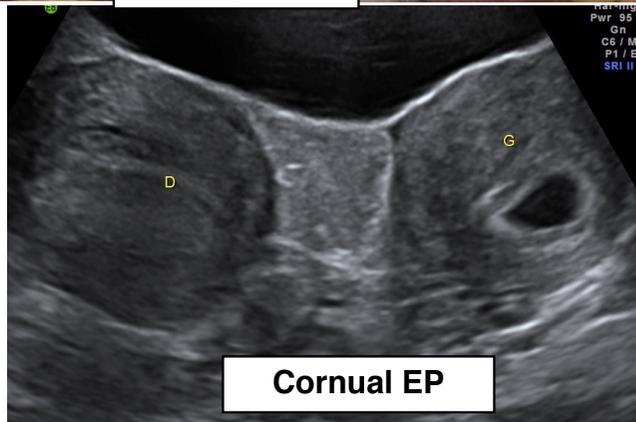
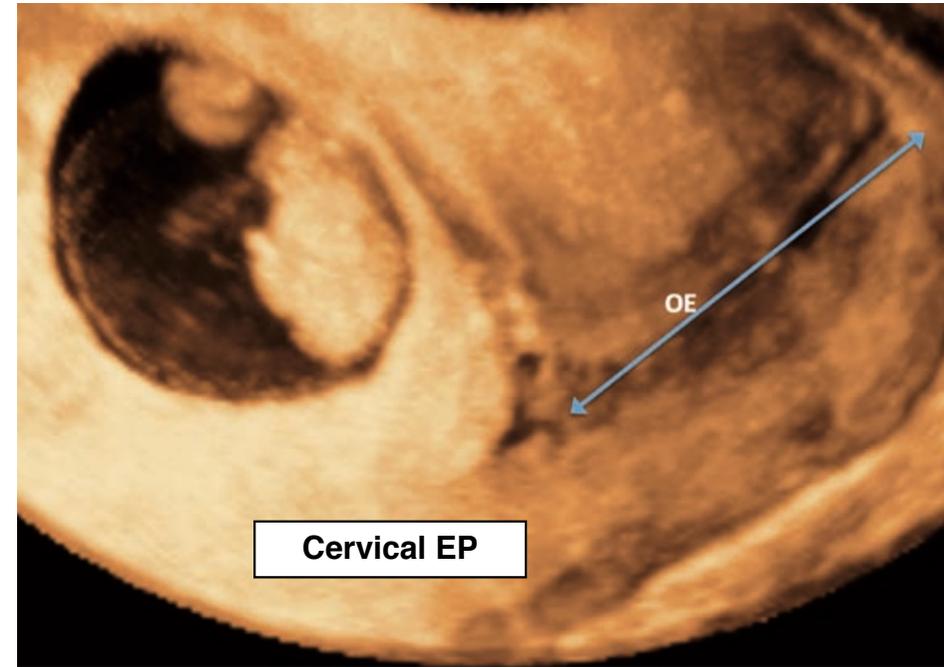
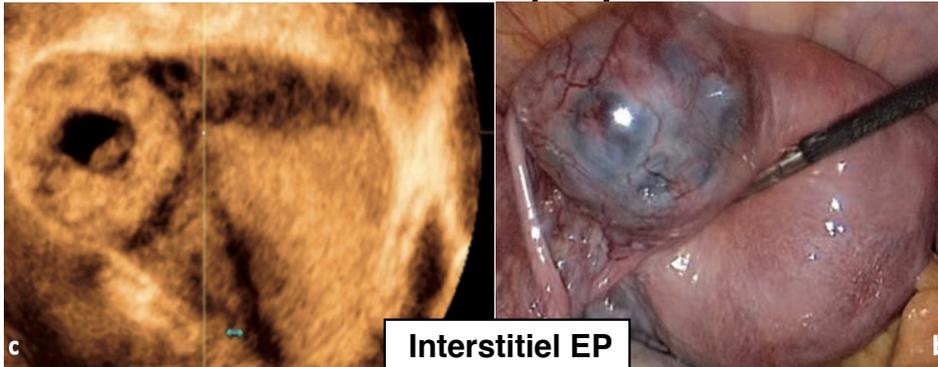
GEU
2 % de toutes les grossesse

Grossesses Extra-utérines Non Tubaires
(GENT) < 5% GEU



Diagnostic

- Intérêt de l'échographie 3D



Ackerman TE, et al/ Radiology. 1993

Timor-Tritsch IE, et al, Obstetrics and gynecology. 1992@

Effacité du traitement médical dans la GENT ?

Multicenter Study > J Minim Invasive Gynecol. 2022 Feb;29(2):243-249.

doi: 10.1016/j.jmig.2021.08.007. Epub 2021 Aug 14.

Effacity of In Situ Methotrexate Injection in the Treatment of Nontubal Ectopic Pregnancies: A Retrospective Multicenter Study

Charlyne Herondelle¹, Andrew Spiers², Krystal Nyangoh-Timoh³, Thibault Thubert⁴, Arnaud Fauconnier⁵, Pierre-Yves Moquet⁶, Pierre-Emmanuel Bouet², Guillaume Legendre⁷

Etude de cohorte rétrospective – (2008-2018)

- 160 GENT
- 106 IEP/CSEP/CEP traitées médicalement (88% de TTT médical)
 - IM/IS/IS+ IM MTX
- Taux de succès final > 80 % pour IEP, CESP et CP



DOI: 10.1111/1471-0528.14752
www.bjog.org

Fertility and assisted reproduction

Comparison of management regimens following ultrasound diagnosis of nontubal ectopic pregnancies: a retrospective cohort study

J Ramkrishna,^{a,b} GR Kan,^{a,b} KL Reidy,^{a,b} WC Ang,^{b,c} R Palma-Dias^{a,c,d}

^a Ultrasound Department, Pauline Gandel Women's Imaging Centre, The Royal Women's Hospital, Parkville, Vic., Australia ^b Department of Gynaecology, The Royal Women's Hospital, Parkville, Vic., Australia ^c Department of Obstetrics and Gynaecology, The Royal Women's Hospital, The University of Melbourne, Parkville, Vic., Australia ^d Pregnancy Research Centre, Department of Maternal Fetal Medicine, The Royal Women's Hospital, Parkville, Vic., Australia

Correspondence: R. Palma-Dias, Ultrasound Department, Pauline Gandel Women's Imaging Centre, The Royal Women's Hospital, Level 1, 20 Flemington Rd, Parkville, Vic. 3052, Australia. Email Ricardo.Palma-Dias@thewomens.org.au

Etude de cohorte rétrospective – (2003-2014)

- 100 GENT
- 83 % traitement médical
- IM ou IS taux de succès final = 88 %

Taux de succès > 80 %

Efficacy of In Situ Methotrexate Injection in the Treatment of Nontubal Ectopic Pregnancies: A Retrospective Multicenter Study

Charlyne Herondelle ¹, Andrew Spiers ², Krystal Nyangoh-Timoh ³, Thibault Thubert ⁴, Arnaud Fauconnier ⁵, Pierre-Yves Moquet ⁶, Pierre-Emmanuel Bouet ², Guillaume Legendre ⁷

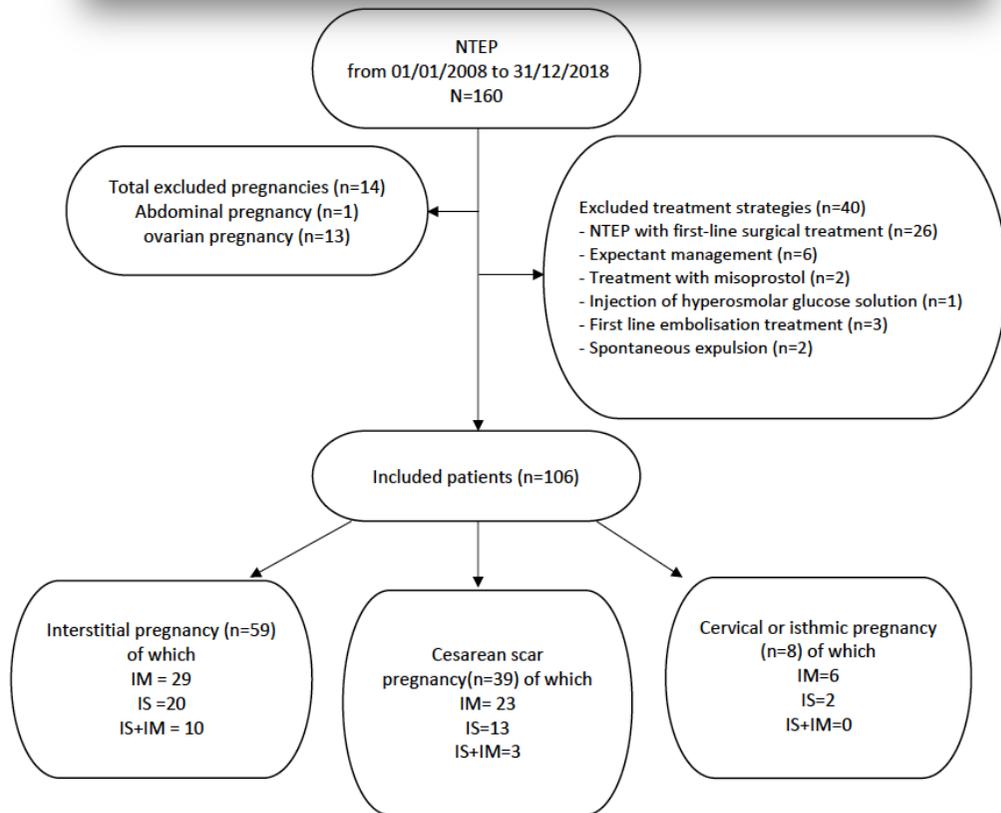


Table 2: Ultrasound and Biological Characteristics of Pregnancies (N=106)

	IM MTX group (n=58)	IS MTX group (n=35)	IS + IM MTX group (n=13)	p-value
Gestational age at diagnosis (weeks)	7.06 (+/- 16.17)	7.07(+/- 1.82)	7.79(+/- 2.55)	0.44
Gestational sac size (in mm*)	24.26 (+/- 16.17)	24.17 (+/- 10.48)	30.15 (+/- 14.43)	0.38
Presence of an embryo	22 (37.93%)	26 (74.28%)	10 (76.92%)	<0.001
Embryo size (in mm*)	8.05 (+/- 6.2)	8.39 (+/- 6.78)	14.34 (+/- 10.11)	0.01
Presence of cardiac activity	22 (37.93 %)	24 (68.57%)	10 (76.92%)	<0.001
β-HCG level (in IU*)	10 831 (+/-14 282)	32 769 (+/- 27 260)	43 425 (+/- 42 942)	<0.001

*mean +/- standard deviation

Table 4: Multivariate analysis of risk factors for primary successful conservative treatment

	Success (n=56)	Failure (n=50)	Odds Ratio	95% Confidence interval
Type of treatment				
Intramuscular MTX injection	27 (48.2%)	31 (62%)	1	-
In situ / intramuscular + in situ MTX injection	29 (51.8%)	19 (38%)	2.7	[1.03-7.14]
Type of NTEP				
Interstitial	34 (60.72%)	25 (50%)	1.21	[0.52-2.85]
Isthmic, cervical or cesarean	22 (39.28%)	25 (50%)	1	-
Ultrasound characteristics				
Absence of embryo	29 (51.78%)	20 (40%)	1.81	[0.68-5]
Presence of an embryo	27 (48.21%)	30 (60%)	1	-
Biological Characteristics				
β-HCG level < or equal to 5000 UI	21 (37.5%)	13 (26%)	1.96	[0.75-5.26]
β-HCG level > 5000 UI	35 (62.5%)	37 (74%)	1	-

MTX : Methotrexate; NTEP : Non Tubal Ectopic Pregnancy

Prise en charge médicale

CI au traitement médical

- Suspicion de rupture GE
- Instabilité hémodynamique
- Eloignement géographique
- Compliance de la patiente



• Avantages

- Expérience MTX dans la GEU
- Simple
- Reproductible
- Tolérance excellente
- Préservation fertilité

• Inconvénients

- Décroissance des HCG longue
- Saignement prolongé
- Risque de persistance de tissus trophoblastiques
- Risque de rupture



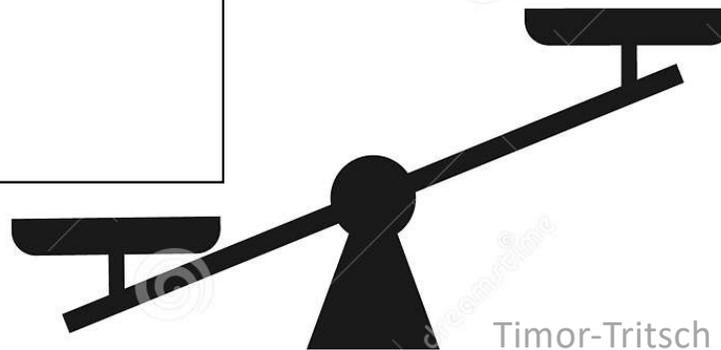
Guidage échographique ou guidage coelioscopique ?

Guidage échographique

- Procédure mini-invasive
- Possible sans anesthésie
- Procédure en temps réel
- Confirmation de l'arrêt de grossesse
- Rapide
- Coût faible

Guidage coelioscopique

- Confirmation diagnostique
 - GENT ovarienne, GENT abdominale
- Prise en charge de la rupture



Timor-Tritsch IE & al. Am J Obstet Gynecol 2012
Allegrini M & FRANCOGENT group, JOGHR, 2022

Traitement In-Situ ?

- Intérêt

Dilution dans un faible volume

- Pour éviter tout risque de rupture

Effet ?

- Dégradation du sac
- Effet direct de l'agent

- De nombreux agents

Moins effets secondaires en IS vs injection systémique

- Aiguille de ponction d'ovocyte de 17-gauge / 33 cm



Fernandez H &, Fertil Steril, 1994

Quel traitement chirurgical ?

Interstitial EP

Cervical EP

Cesarean Scar EP

in situ MTX

in situ MTX
± AUE/CUE
± balloon ?

MTX in situ
± AUE
± balloon ?

- **Laparoscopic cornuotomy**
- **Laparoscopic wedge resection**

- **HSC resection +**
- **Succion curetage**

- **HSC resection**
- **Succion curetage**
- **Laparoscopic wedge resection**

Hysterectomy

© 2014 SAMSUNG

VISION SAMSUNG

