

Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge de la grossesse extra-utérine (2003)

Élaborées par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français

Note sur les Niveaux de preuve scientifique (NP)

Le groupe de travail...

Les conclusions en version intégrale ("texte court").

- [Épidémiologie](#)
- [Diagnostic](#)
 - [La clinique](#)
 - [l'échographie](#)
 - [L'hCG](#)
 - [Les autres examens complémentaires](#)
- [Prise en charge thérapeutique](#)
 - [TT chirurgical](#)
 - [TT médical](#)
 - [Abstention](#)
- [Conséquences sur la fertilité](#)
- [Les GEU non tubaires \(intersituelles incluses\)](#)

Les textes complets rédigés par les experts et la bibliographie sont réunis dans le numéro spécial du JOURNAL DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE ET IOLOGIE DE LA REPRODUCTION -J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003; 32 (supplément au n°7): 3S6-3S112

Promoteur :

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

Comité d'organisation :

P. Madelenat (Président), F. Goffinet (Coordonnateur), M. Dreyfus.

Experts du groupe de travail :

Y. Ardaens (Lille), J. Bouyer (Paris), C. Canis (Clermont-Ferrand), M. Cosson (Lille), A. Fauconnier (Poissy-St-Germain), A. Gervaise (Ivry), O. Jourdain (Bordeaux), P. Monnier-Barbarino (Nancy), D. Riethmuller (Besançon), C. Rongières (Strasbourg)

Lecteurs :

F.-X. Aubriot (Paris, cabinet privé), J. Bréhéret (Niort, CH), A. Cayol (Brive, clinique), L. Cravello (Marseille, CHU), J. Créquat (Paris, cabinet privé), E. Daraï (Paris, CHU), H. Fernandez (Clamart, CHU), A Fignon (Tours, clinique), O. Garbin (Schiltigheim, CHU), R. Jeny (Saint-Maurice, CH), G. Magnin (Poitiers, CHU), H. Marret (Tours, CHU), C. Nahmanovici (Nice, cabinet privé), I. Nisand (Strasbourg, CHRU), F. Olivennes (Paris, CHU), P. Rozenberg (Poissy, CHI), D. Tardif (Annecy, CH), F. Vendittelli (Grenoble, CHU)

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie des grossesses extra-utérines (GEU) distingue les cas observés chez des femmes utilisant une contraception (échec de contraception) de ceux survenus sans contraception (échec de reproduction). Après une forte augmentation entre 1970 et 1990, l'incidence de la GEU a décliné globalement pendant une dizaine d'années. Actuellement, la tendance n'est pas univoque puisque l'incidence augmente chez les femmes sans contraception alors qu'elle diminue chez les autres (NP3)¹. L'incidence actuelle est de l'ordre de 2 GEU pour 100 naissances (NP3). Trois quarts des GEU sont ampullaires.

Chez les femmes sans contraception, les deux principaux facteurs de risque de GEU sont d'une part les antécédents d'infection génitale ou de chirurgie tubaire et d'autre part le tabac (NP3).

Le dispositif intra-utérin (DIU) n'est pas un facteur de risque de GEU, mais il prévient moins bien la GEU que la grossesse intra-utérine (NP3). Il n'existe pas de données fiables permettant de comparer les risques de GEU selon que le DIU est inerte ou interfère avec le climat hormonal.

La mortalité par GEU est faible en France où elle est de l'ordre d'un cas annuel déclaré. Dans ce contexte, la prise en charge psychologique devient un enjeu relativement plus important. La morbidité immédiate est dominée par les risques liés à une rupture tubaire (transfert en réanimation, transfusion) ; elle est toutefois très mal documentée.

DIAGNOSTIC

La clinique

Dix à 20% des femmes enceintes vont présenter des symptômes anormaux (métrorragie ou douleurs) en début de grossesse ; parmi elles une certaine proportion (5 à 30%) seront effectivement atteintes d'une GEU. Dans cette situation, l'examen clinique, insuffisamment fiable, risque de conduire à des erreurs diagnostiques. Il permet toutefois de déterminer les patientes devant bénéficier de procédures complémentaires et de préciser le degré d'urgence.

L'interrogatoire est important car la probabilité de GEU augmente s'il découvre des facteurs de risque : antécédents de GEU, de chirurgie ou de pathologie tubaire avérée, exposition in utero au diéthylstilbœstrol (Distilbène®), tabac (NP3). L'information de l'existence d'un retard de règles manque dans 20 à 50% des GEU (NP4). Les métrorragies orientent vers une évolution anormale de la grossesse, mais leurs caractéristiques ne sont pas spécifiques de la GEU (NP4).

Aucune séméiologie douloureuse n'est spécifique (NP4), la douleur pouvant même être absente. Trois signes cliniques semblent contributifs au diagnostic : la douleur à la mobilisation utérine, la douleur à la décompression ou la défense abdominale (NP3). Aucun des signes ou des symptômes qui ont pu être décrits n'a de valeur prédictive négative suffisante pour éliminer le diagnostic de GEU (NP3). À l'inverse, la présence d'un de ces trois signes doit faire suspecter une rupture tubaire jusqu'à

preuve du contraire, de même que l'existence de scapalgies, de lipothymies ou d'instabilité hémodynamique. Cela justifie alors un transfert sans retard en milieu spécialisé. En l'absence de ces signes, la prise en charge diagnostique peut être réalisée en ambulatoire.

Devant l'un de ces signes évocateurs de GEU, affirmer la gravidité est fondamental car sa méconnaissance est à l'origine de l'erreur diagnostique (NP4). Le test de grossesse, essentiel au dépistage des GEU, devrait être réalisé avant toute autre procédure (NP3). Les tests urinaires, dont on connaît l'avantage en termes de rapidité, ont prouvé leur fiabilité, avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité (NP2).

L'échographie

La voie vaginale améliore la rapidité et la sensibilité du diagnostic, permettant dans plus de 2/3 des cas de découvrir la GEU avant la rupture tubaire (NP4). Elle permet surtout la quasi-exclusion du diagnostic de GEU si elle localise l'œuf dans la cavité utérine.

L'évocation ou la confirmation échographique d'un processus gravidique se fait sur la constatation des images d'un corps jaune et d'un endomètre décidualisé. Le pseudo-sac gestationnel, qui est central, est entouré par une couronne endométriale simple, à l'inverse de l'œuf intra-utérin, caractérisé par une localisation excentrée et une structure comportant une double couronne trophoblastique. La présence d'un embryon ou d'une vésicule ombilicale au sein d'un sac ovulaire intra-utérin permet d'exclure la GEU, en dehors du contexte de l'assistance médicale à la procréation (AMP) (NP4).

En cas de doute, l'échographie doit être confrontée au dosage plasmatique quantitatif d'hCG. Les seuils discriminants pour visualiser un sac gestationnel intra-utérin sont de 1 500 mUI/ml par voie vaginale pour l'échographie vaginale et de 2 500 mUI/ml pour l'échographie par voie abdominale (NP3). Une cavité utérine vide par voie sus-pubienne impose de recourir à la voie vaginale. L'association d'un taux d'hCG supérieur à 1 500 mUI/ml avec l'absence de sac intra-utérin oriente fortement vers le diagnostic de GEU (NP3).

En l'absence de grossesse intra-utérine évidente, des signes d'ectopie doivent être recherchés. Seuls 10 à 20% des diagnostics sont réalisés par la visualisation directe d'un sac gestationnel extra-utérin comportant ou non un embryon. L'examen Doppler n'a pas de valeur diagnostique prouvée (NP5). L'hématosalpinx, masse latéro-utérine échogène distincte de l'ovaire porteur du corps jaune, serait visible dans plus de 80% des GEU avec une spécificité d'environ 90% (NP4). La présence de liquide dans le péritoine, évoquant un hémopéritoine, est retrouvée dans 65% des GEU. Ce signe n'affirme pas le diagnostic de GEU car il accompagne 25% des grossesses intra-utérines ; absent il ne l'exclut pas.

Dans le cas particulier de l'AMP, l'observation attentive des annexes s'impose, même si un ou plusieurs œufs intra-utérins sont visualisés. En effet, 1 à 3% de ces grossesses comportent un œuf hétérotopique. La visualisation de l'œuf ectopique est plus

difficile car les ovaires sont stimulés, l'épanchement fréquent et les trompes souvent anormales.

Dans 15 à 20% des GEU, aucun signe échographique n'est visible au premier examen. Il convient de répéter l'examen 48 à 72 heures plus tard en dehors d'un contexte d'urgence clinique.

L'hCG plasmatique

Le dosage d'hCG plasmatique est le test fondamental. À la valeur seuil de 1 500 mUI/ml, la non-visualisation d'un sac intra-utérin évoque fortement la GEU (NP3). En dessous de ce seuil, l'échographie étant peu informative, la répétition des dosages après un délai de 48 heures dans un même laboratoire permet la comparaison des taux. La stagnation ou la faible progression du taux évoque la GEU sans cependant l'affirmer. Toutefois, sa progression normale (doublement du taux à 48 heures) n'élimine pas la GEU. Quelles que soient les circonstances, la confrontation de l'évolutivité biologique et de l'évolutivité échographique est indispensable. L'interprétation des dosages d'hCG dans le contexte de l'AMP est infiniment plus complexe et ne répond pas aux critères précédemment explicités

Les autres marqueurs biologiques

La progestéronémie est un bon marqueur de la vitalité ovulaire au seuil de 20 ng/ml, mais elle n'a pas de valeur localisatrice du processus gravidique (NP3). En dessous de ce seuil, elle est peu performante dans le diagnostic différentiel entre GEU et grossesse intra-utérine non viable (NP3). Après AMP, le dosage de progestéronémie n'a pas d'intérêt. Au total, sur un plan diagnostique, il n'y a pas d'intérêt prouvé à utiliser le dosage plasmatique de la progestérone.

Les dosages d'œstradiolémie, créatine kinase, CA-125, fibronectine cervicovaginale, inhibine, des molécules à tropisme vasculaire (VEGF) ou d'autres molécules d'origine trophoblastique (PAPP-A) n'ont aucune valeur diagnostique.

Les autres examens complémentaires

La culdocentèse, de par sa simplicité, est un recours lorsque le dosage d'hCG et l'échographie ne sont pas disponibles.

L'analyse d'un produit de curetage en solution saline à la recherche de villosités choriales est peu sensible (70%) et l'absence de matériel trophoblastique ne permet pas le diagnostic formel de GEU. L'utilisation d'une canule d'aspiration, moins invasive, n'améliore pas la sensibilité du dépistage.

Les techniques d'imagerie comme l'hystérocopie et l'hystérosonographie n'ont pas démontré leur intérêt à ce jour.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Modalités du traitement chirurgical

Il est aujourd'hui cœliochirurgical puisque les avantages de l'endoscopie sur la laparotomie sont démontrés en termes de pertes sanguines, de consommations analgésiques post-opératoires, de durée d'hospitalisation et de convalescence (NP2). Le risque adhérentiel est moins important après cœlioscopie (NP3).

Les seules indications actuelles de la laparotomie sont : les contre-indications générales et locales de la cœlioscopie, les conversions secondaires pour difficulté d'hémostase et, plus relativement, l'importance de l'hémopéritoine. La concertation entre chirurgien et anesthésiste est un élément important du choix de la voie d'abord (NP4).

Lors des étapes initiales du traitement cœliochirurgical, la toilette abdominale et l'adhésiolyse sont recommandées, mais leur intérêt en termes de fertilité ultérieure n'est pas démontré (NP5).

La salpingotomie laparoscopique transampullaire est le traitement classique de la GEU (NP5). Son alternative est la salpingectomie. Le choix entre traitement radical et conservateur se fonde avant tout sur l'importance des lésions tubaires, bien que la sévérité de celles-ci ne soit pas une indication formelle à un geste radical (NP3). L'âge de la patiente et son désir de grossesse sont des éléments importants de la discussion (NP3).

En cas de traitement conservateur par cœlioscopie, la persistance de trophoblaste est un risque faible mais supérieur à celui observé après traitement par salpingectomie ou par salpingotomie laparotomique (NP4). Il est reconnu sur le pourcentage de décroissance du taux d'hCG estimé dès le deuxième jour post-opératoire (NP3). La suture de la trompe n'a pas apporté la preuve de son intérêt (NP4).

Le traitement radical n'altère pas la fonction ovarienne (NP4). Il ne diminue pas le risque de récurrence de grossesse ectopique (NP3).

Modalités du traitement médical

Le traitement médical est une alternative raisonnable au traitement chirurgical. Ce traitement repose sur le méthotrexate. Il est recommandé d'utiliser le schéma en dose unique par voie intramusculaire (IM) : les doses recommandées sont de 1 mg/kg. Le schéma à doses multiples (4 injections à J0, J2, J4, J6) a des résultats comparables en termes de succès, mais il comporte un taux d'effets secondaires trois fois plus élevé (NP3).

L'administration de méthotrexate in situ sous échoguidage pourrait avoir un meilleur taux de succès que la voie IM, mais les travaux publiés ne permettent pas de conclure. L'administration du méthotrexate par voie cœlioscopique est proscrite en dehors de certaines localisations (grossesses cornuales).

La place de l'adjonction de la mifépristone est encore du domaine de l'évaluation. En cas d'administration de méthotrexate au cours d'une grossesse intra-utérine évolutive, il n'y

a pas lieu de pratiquer une interruption médicale de grossesse, mais la surveillance échographique ultérieure est essentielle (NP5).

La surveillance de la décroissance des taux d'hCG après traitement médical d'une GEU devrait se faire en ambulatoire (NP4). Le praticien peut s'aider d'une courbe d'involution spécifique du traitement médical, mais sa pertinence demande à être confirmée. Une décroissance anormalement lente incite à des thérapeutiques additionnelles, soit dans la poursuite d'une logique médicale (répétition des injections de méthotrexate), soit dans un recours de deuxième intention à la chirurgie.

Les algies pelviennes succédant à l'administration de méthotrexate sont fréquentes, traduisant un remaniement nécrotique de l'hématosalpinx. Bien qu'elles amènent à discuter la possibilité d'une fissuration tubaire, elles ne doivent pas conduire à une coelioscopie systématique.

Indications

Les taux de succès (involution du processus gravidique), rapportés dans les différentes études, du traitement médical (65 à 95%) et du traitement chirurgical conservateur (72 à 95%) sont très hétérogènes, traduisant les différences dans les critères d'inclusion et dans la définition des échecs. Dans les circonstances où le choix entre le traitement médical et le traitement chirurgical est licite du fait de leur efficacité comparable, l'information et le désir de la patiente sur les contraintes respectives de ces deux méthodes est un paramètre essentiel du choix (NP5).

Le traitement chirurgical est recommandé dans les situations suivantes :

- hémodynamique instable ;
- hCG > 10 000 mUI/ml ;
- hématosalpinx > 4 cm à l'échographie ;
- contre-indication au traitement médical ;
- impossibilité d'un suivi ambulatoire (NP5).

Le traitement médical est recommandé, en concertation avec la patiente, si tous les critères suivants sont présents :

- hCG < 1 000 mUI/ml ;
- GEU pauci ou asymptomatique ;
- GEU non visible à l'échographie (NP5).

Le traitement médical reste envisageable si le taux d'hCG est inférieur à 5000 UI (voire < 10000 pour certains) et si l'hématosalpinx est inférieur à 4 cm (NP5).

- Certains facteurs n'incitent pas au choix du traitement chirurgical :
 - contre-indication à l'anesthésie ;
 - patiente multi-opérée ;
 - antécédents chirurgicaux pelviens importants ;
 - obésité morbide (NP5).

Place de l'abstention

Dans les conditions précédemment explicitées où le traitement médical est recommandé (faible taux d'hCG, caractère pauci-symptomatique), l'alternative de l'abstention thérapeutique peut être envisagée. À ces conditions initiales nécessaires devrait s'ajouter la décroissance du taux d'hCG à 48 heures (NP3). Les autres critères (score pré-thérapeutique, taux de progestérone) sont plus discutés.

La surveillance secondaire en cas d'abstention repose sur les dosages d'hCG jusqu'à leur négativation complète. Une stagnation du taux d'hCG et, a fortiori, une ascension imposent l'abandon de l'expectative. Dans le respect de ces indications limitées, le taux de succès serait voisin de 70% (NP3). En outre, dans ce contexte, il n'est pas démontré une efficacité inférieure à celle du méthotrexate (NP3). L'abstention évite la prise en charge erronée de femmes présentant une fausse couche spontanée.

CONSÉQUENCES SUR LA FERTILITÉ

Une partie des études ayant analysé la fertilité sont difficiles à interpréter (nombre de perdues de vue, incertitude sur le désir ultérieur de grossesse).

Le taux global de grossesses (spontanées ou assistées) dans les deux ans qui suivent une grossesse extra-utérine est d'environ 60%. Le taux de récurrences de GEU oscille entre 10 et 30% selon la durée de suivi. Les facteurs les plus associés à la fertilité ultérieure sont l'état de la trompe controlatérale, l'existence d'autres facteurs d'infertilité et l'âge de la femme. Après prise en compte de ces facteurs, il semble que le taux de grossesses soit comparable selon que le traitement est radical ou conservateur. Le taux de récurrences semble plus faible en cas de traitement par cœlioscopie qu'en cas de laparotomie (NP3).

Les rares données comparant le traitement médical par voie locale et par voie générale ne constatent pas de différence sur la fertilité. La prise en charge en AMP après GEU est déterminée avant tout par l'état de la trompe controlatérale, l'existence de facteurs d'infertilité associés et l'âge de la femme

LES GEU NON TUBAIRES (INTERSTITIELLES INCLUSES)

Ces ectopies gravidiques étant très rares, les séries rapportent au mieux quelques cas. GEU interstitielles, angulaires et cornuales. Même si ces localisations sont distinctes sur le plan anatomique, leur diagnostic différentiel est rarement facile. Il repose presque toujours sur la cœlioscopie. Les risques de rupture, entraînant une hémorragie potentiellement importante, sont élevés. Leur prise en charge thérapeutique est comparable.

Le traitement de la grossesse interstitielle est classiquement chirurgical. La cœlioscopie est largement utilisée par les équipes entraînées, une laparotomie restant licite dans les cas évolués. Alors que la résection cornuale semble être systématique en cas de laparotomie, en cas de traitement cœlioscopique, plusieurs techniques conservatrices ont été décrites. Parmi celles-ci, le traitement médical in situ par méthotrexate a été rapporté avec succès par certaines équipes (NP4). C'est la seule

indication du traitement médical par voie cœlioscopique. En cas de non-involution du processus gravidique, un traitement chirurgical s'impose (NP5).

GEU ovarienne

Son diagnostic est souvent cœlioscopique. Toutefois, cet examen ne permet pas de préjuger du caractère primaire ou secondaire de la localisation. Le traitement chirurgical reste la référence et la cœlioscopie avec conservation de l'ovaire doit être favorisée. Le méthotrexate peut être utilisé en complément du traitement cœliochirurgical.

La grossesse cervicale

Son diagnostic est parfois difficile même en échographie. Lors de diagnostics très précoces (avant 6 SA), les méthodes d'ablation électives semblent donner de bons résultats avec peu de complications (hystérorésection, ablation à la pince ou aspiration).

Sur des grossesses plus évoluées, la référence semble être le méthotrexate, in situ pour certains, auquel certains associent un fœticide en cas de grossesse embryonnée avec activité cardiaque. En cas de métrorragies importantes, le curetage cervical associé à une méthode de tamponnement (cerclage ou sonde de Foley) peut être employé. L'embolisation sélective est un recours en cas de persistance des saignements après utilisation préalable d'une autre méthode. Certains l'ont même proposée en première intention.

La grossesse abdominale.

La grossesse abdominale, plus fréquente dans les pays en voie de développement, est exceptionnelle (1,3% des GEU). C'est une situation à très haut risque qui nécessite généralement une laparotomie permettant un meilleur contrôle vasculaire. L'exérèse du placenta est difficile, voire dangereuse, et il faut y renoncer dans la majorité des cas. Dans cette situation, le méthotrexate en post-opératoire et l'embolisation préventive ne sont pas évalués.

Paris, le 28 novembre 2003

Pr P. Madelenat