Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018 Thèse N° 050/18

LE TRAITEMENT MÉDICAL DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE

(À PROPOS DE 20 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/03/2018

PAR

Mlle. Fatiha OUAKKA

Née le 06/04/1992 à El Mers Boulmane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Grossesse extra-utérine- méthotrexate - succès- limites-Pronostic obstétrical

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ ..... Professeur de Gynécologie obstétrique	PRESIDENT
Mme. BOUCHIKHI CHARHAZED ..... Professeur de Gynécologie obstétrique	RAPPORTEUR
Mme. ARRAGHAY SANAA..... Professeur agrégé de Gynécologie obstétrique	JUGES
Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA..... Professeur agrégé de Gynécologie obstétrique	JUGES
Mme. MAMOUNI NISRINE ..... Professeur agrégé de Gynécologie obstétrique	JUGES

PLAN

PLAN ---------- 1
LISTE DES ABREVIATIONS ---------- 7
INTRODUCTION ---------- 9
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE ---------- 12
I. Rappel physiologique ---------- 13
1. La fécondation ---------- 13
2. De l'œuf à l'embryon ---------- 17
II. Physiopathologie de la GE ---------- 19
1. Mécanisme ---------- 19
2. Localisation de la GEU ---------- 20
2.1. La localisation tubaire (96 à 99%) ---------- 20
2.2. La localisation ovarienne ---------- 21
2.3. La localisation abdominale ---------- 21
2.4. Des cas particuliers ---------- 21
MATERIEL ET METHODES ---------- 23
I. Objectifs ---------- 24
II. Patientes ---------- 24
1. Critères d'inclusion ---------- 24
2. Critères d'exclusion ---------- 24
III. Méthodes ---------- 25
1. Fiche d'exploitation ---------- 25
2. Recueil des données ---------- 25
3. Difficultés et limites de l'étude ---------- 25
RESULTATS ---------- 31
I. Etude épidémiologique ---------- 32
A. Fréquence ---------- 32
1. Fréquence de la GEU par rapport au nombre d'accouchement ---------- 32
2. Fréquence des GEU traitées par MTX par rapport à celles traitées par chirurgie ------ 33
B. Origine géographique ---------- 34
C. Niveau socio-économique ---------- 34
D. L'âge ---------- 35

E. Situation maritale ---------- 35
F. La parité ---------- 36
G. Antécédents et facteurs de risque ---------- 36
1. Les infections génitales ---------- 36
2. Le tabac ---------- 36
3. Chirurgie abdomino-pelvienne ---------- 36
4. Contraception orale ---------- 37
5. Avortement spontané et IVG ---------- 37
6. Autres facteurs ---------- 37
II. Etude clinique ---------- 38
A. Les signes fonctionnels ---------- 38
B. Les signes généraux ---------- 39
1. Etat hémodynamique ---------- 39
2. Etat des conjonctives ---------- 39
C. Les signes physiques ---------- 39
1. L'examen abdominal ---------- 39
2. Examen au spéculum ---------- 40
3. Le toucher vaginal ---------- 40
III. Etude para-clinique ---------- 41
A. Biologie ---------- 41
1. Numération de la formule sanguine ---------- 41
2. Dosage de B-HCG plasmatique ---------- 41
B. Echographie ---------- 43
IV. Traitement ---------- 45
A. Traitement médical ---------- 45
1. Principe ---------- 45
2. Résultat ---------- 45
V. Surveillance ---------- 47
A. Clinique ---------- 47
B. Biologie ---------- 47
C. Echographie ---------- 48
VI. Evolution ---------- 49

A. Devenir obstétrical après gué traitée par MTX ---------- 49
DISCUSSION ----------51
I. Etude Epidémiologique ---------- 52
1. La fréquence de GEU par rapport au nombre d'accouchement ---------- 52
2. L'âge ---------- 54
3. Geste et parité ---------- 56
4. Le niveau socio-économique ---------- 56
5. Les antécédents et les facteurs de risque ---------- 57
5.1. ATCD d'Infection génitale et d'IST ---------- 57
5.2. Le tabac ---------- 58
5.3. La chirurgie abdomino-pelvienne ---------- 59
5.4. Avortement spontané et IVG ---------- 60
5.5. ATCD de GEU ---------- 61
5.6. Mode de contraception ---------- 62
5.7. Infertilité antérieure et procréation médicalement assistée (PMA) ---------- 63
5.8. Stérilisation tubaire ---------- 64
5.9. Fécondation in vitro ---------- 65
II. Etude Clinique ---------- 66
A. Signes fonctionnels ---------- 66
1. Algie abdomino-pelvienne ---------- 66
2. Aménorrhée ---------- 66
3. Métrorragies ---------- 66
4. Signes sympathiques de la grossesse ---------- 67
5. Autres signes ---------- 68
B. Les signes généraux ---------- 68
1. L'état hémodynamique ---------- 68
2. Etat des conjonctives ---------- 69
C. Les signes physiques ---------- 69
1. L'examen abdominal ---------- 69
2. L'examen gynécologique ---------- 69
III. Etude para-clinique ---------- 71

A. Les marqueurs biologiques ---------- 71
1. B-HCG ---------- 71
2. Dosage de la progestérone plasmatique ---------- 74
3. Autres marqueurs ---------- 75
3.1. La Créatine Kinase (CK) ---------- 75
3.2. La rénine plasmatique ---------- 76
3.3. Le vascular endothelial growth factor ---------- 76
3.4. CA 125 ---------- 76
3.5. La numération de la formule sanguine (NFS) ---------- 77
3.6. Dosage de la fibronectine fœtale (FFN) ---------- 77
3.7. Dosage de l'α foeto-proteine (αFP) ---------- 77
B. L'échographie pelvienne ---------- 78
1. L'échographie sus-pubienne ---------- 78
2. L'échographie endovaginale ---------- 78
3. Les signes échographiques ---------- 79
3.1. Signes de présomption de grossesse ---------- 79
3.2. Les signes orientateurs d'une GEU ---------- 79
3.2.1. Les signes directs : masse annexielle ---------- 80
3.2.2. Les signes indirects ---------- 82
3.2.3. Limites de l'échographie ---------- 86
C. Le couple β-HCG et échographie ---------- 87
D. La culdocentèse ---------- 88
E. Imagerie par résonance magnétique (IRM) ---------- 89
IV. Le score de Fernandez et le score d'Elito ---------- 90
V. Traitement ---------- 93
A. Le traitement conservateur médical : du succès au vécu des patientes ---------- 93
B. Objectifs du traitement médical ---------- 94
C. Les moyens thérapeutiques ---------- 95
1. Le Méthotrexate ---------- 95
2. MTX et Mifépristone ---------- 97
3. Les prostaglandines ---------- 98
4. Le glucose hyperosmolaire ---------- 99

5. Le chlorure de potassium ---------- 100
6. Actinomycine D ---------- 101
7. Anticorps monoclonaux anti-HCG ---------- 101
D. Les indications du traitement médical de GEU ---------- 101
1. Indications de première intention ---------- 102
2. Indications de deuxième intention ---------- 109
E. Les contre-indications du traitement de GEU par MTX ---------- 110
F. Modalités du traitement médical ---------- 111
1. La molécule : Méthotrexate ---------- 111
2. Les voies d'administration ---------- 111
3. Choix de la voie d'administration ---------- 114
4. Les protocoles thérapeutiques ---------- 115
5. Comparaison du protocole MTX par une seule dose VS multiples doses ---------- 117
G. le traitement médical des localisations extra-tubaires ---------- 119
H. Les modalités de surveillance ---------- 132
I. Synthèse des facteurs prédictifs de succès du traitement médical de la GEU ------- 139
J. Comparaison du traitement médical VS traitement cœlioscopique conservateur ---- 144
VI. Les complications du traitement médical de la GEU ---------- 146
VII. Pronostic et devenir obstétrical après GEU ---------- 147
CONCLUSION ----------151
RESUMES----------154
REFERENCES ----------164

Liste des abréviations

MTX : Méthotrexate

AC : activité cardiaque

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

DIU : diapositif intra-utérin

FCS : fausse couche spontanée

FIV : fécondation in vitro

GEU : grossesse extra-utérine

GIU : grossesse intra-utérine

IST : infections sexuellement transmissibles

IVG : interruption volontaire de grossesse

MLU : masse latéro-utérine

PMA : procréation médicalement assistée

SA : semaines d'aménorrhée

ATCD : Antécédents

CDS : Cul de sac

CO : Contraception orale

Ex abd : Examen abdominal

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

NFS : Numération formule sanguine

NSE : Niveau socio-économique

VEGF : Vascular endothelial growth factor

TV : Toucher vaginal

TR : Toucher rectal

SP : speculum

HSG : Hystérosalpingographie

IM : intra-musculaire

CK : Créatinine kinase

A FP : Alpha foeto-proteine

Graph : Graphique

Dte : Droite

GO : Grossesse ovarienne

GI : Grossesse interstitielle

KCL : Chlorure de potassium

CA : Carcinoma antigen

INTRODUCTION

La Grossesse Extra-Utérine (GEU) est la nidation ectopique de l'œuf en-dehors de la cavité utérine (1). Elle représente un véritable problème de santé publique, par sa fréquence mais également de par sa gravité, puisqu'elle peut mettre en jeu le pronostic vital. La mortalité maternelle due à la GEU aux États-Unis est de l'ordre de 10 à 15% (2).

La fréquence de la GEU a doublé au cours des 15 dernières années (2 % des grossesses soit 14 000 par an, en France), coïncidant avec la recrudescence des facteurs favorisants que sont la salpingite, la chirurgie tubaire et le tabagisme(3).

Son diagnostic a gagné en précocité au fil des années, au fur et à mesure des progrès de l'échographie pelvienne (endovaginale), des dosages biologiques sanguins (bêta HCG plasmatique, progestérone) et surtout l'apport de la cœlioscopie dans le diagnostic précoce.

Malgré la rapidité du diagnostic et de la prise en charge, la GEU reste encore une cause importante de séquelles tubo-péritonéales. Ainsi les différentes thérapeutiques de la GEU tendent actuellement vers un maximum d'efficacité, tout en cherchant à réduire le taux de récidive, et à préserver au mieux la fertilité des patientes.

Cette pathologie a enfin la particularité de faire appel à un arsenal thérapeutique de plus en plus large, allant de l'abstention au traitement chirurgical radical, en passant par le traitement médical, dont on peut penser qu'il va prendre une vraie place, consensuellement reconnue, malgré les critiques initiales.

A la lumière de ce bouleversement dans la prise en charge de la GEU, nous avons mené une étude rétrospective à propos de 20 cas, colligés au service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES, ayant pour objectifs :

- Evaluer les aspects épidémiologiques et diagnostiques des GEU ayant bénéficié d'un traitement médical dans notre formation.
- Evaluer l'efficacité du traitement des GEU par méthotrexate.
- Comparer nos résultats avec ceux de la littérature.
- Evaluer le pronostic et le devenir obstétrical de nos patientes.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

I. Rappel physiologique :

1. La fécondation :(4)

Dans l'espèce humaine, La fécondation résulte de la fusion entre un spermatozoïde et un ovocyte après leur rencontre qui a lieu dans l'appareil génital féminin, au niveau de la jonction isthmo-ampullaire de la trompe de Fallope.

Avant la rencontre des gamètes, indispensable à la survenue de la fécondation, les spermatozoïdes ont un long trajet à parcourir depuis la lumière des tubes séminifères.

Pendant ce trajet ils acquièrent leur mobilité, mais ils sont rendus inaptes à la fécondation (décapacitation) au cours de leur transit épididymaire. Au décours du rapport sexuel, au moment de l'éjaculation, 2 à 5 cm3 de sperme sont déposés dans les voies génitales de la femme soit 100 à 200 millions de spermatozoïdes, dont une partie à proximité de l'orifice externe du col de l'utérus

Au niveau du col : quelques jours avant l'ovulation, les glandes cervicales (de l'endocol) sécrètent une glaire cervicale muqueuse. Cette glaire protège les spermatozoïdes situés à l'orifice externe du col de l'acidité vaginale et facilite la migration des spermatozoïdes qui se déplacent du fait de leur mobilité propre (flagelle). La migration sera d'autant facilitée que la glaire aura une viscosité faible.

Dans la cavité utérine : les spermatozoïdes qui ont franchi le canal cervical se déplacent à la surface de l'endomètre dans le mucus sécrété par les glandes endométriales. C'est pendant ce transit utérin que les spermatozoïdes acquièrent leur propriété fécondante (capacitation).

Une partie d'entre eux (quelques milliers) atteignent l'orifice interne des trompes. Certains atteindront ainsi la région du 1/3 externe de la trompe située du même côté que celui de l'ovaire où s'est produit l'ovulation… c'est là qu'ils pourront

rencontrer l'ovule capté par le pavillon.

La rencontre se déroule en plusieurs phases :

- la dissociation des cellules de la corona radiata laisse les spermatozoïdes entrer en contact avec la zone pellucide.
- La dissolution de la zone pellucide vient après la dissolution des cellules de la corona radiata.

Ces deux phénomènes semblent liés à l'activité enzymatique de la tête des spermatozoïdes : la réaction acrosomique qui libère plusieurs types d'enzymes (une hyaluronidase, des enzymes protéolytiques, une hyaluronidase).

- Un spermatozoïde pénètre enfin dans l'ovocyte Les autres perdent alors contact avec la zone pellucide puis dégénéreront.

Le spermatozoïde se retrouve alors dans l'espace péri vitellin au contact direct de la membrane plasmique ovocytaire avec laquelle il fusionne.

La fusion du spermatozoïde induit une libération de calcium à partir du réticulum endoplasmique lisse ovocytaire.

Ces vagues calciques se propagent à l'ensemble de la cellule et provoquent l'activation de l'ovocyte qui incorpore le spermatozoïde, réalise la réaction corticale et achève sa deuxième division de méiose.

Il s'ensuit la formation des pronoyaux mâle et femelle qui se rapprochent et migrent au centre de l'œuf. La réunion de ces deux matériels génétiques (amphimixie) marque la fin de la fécondation et le début du développement embryonnaire.

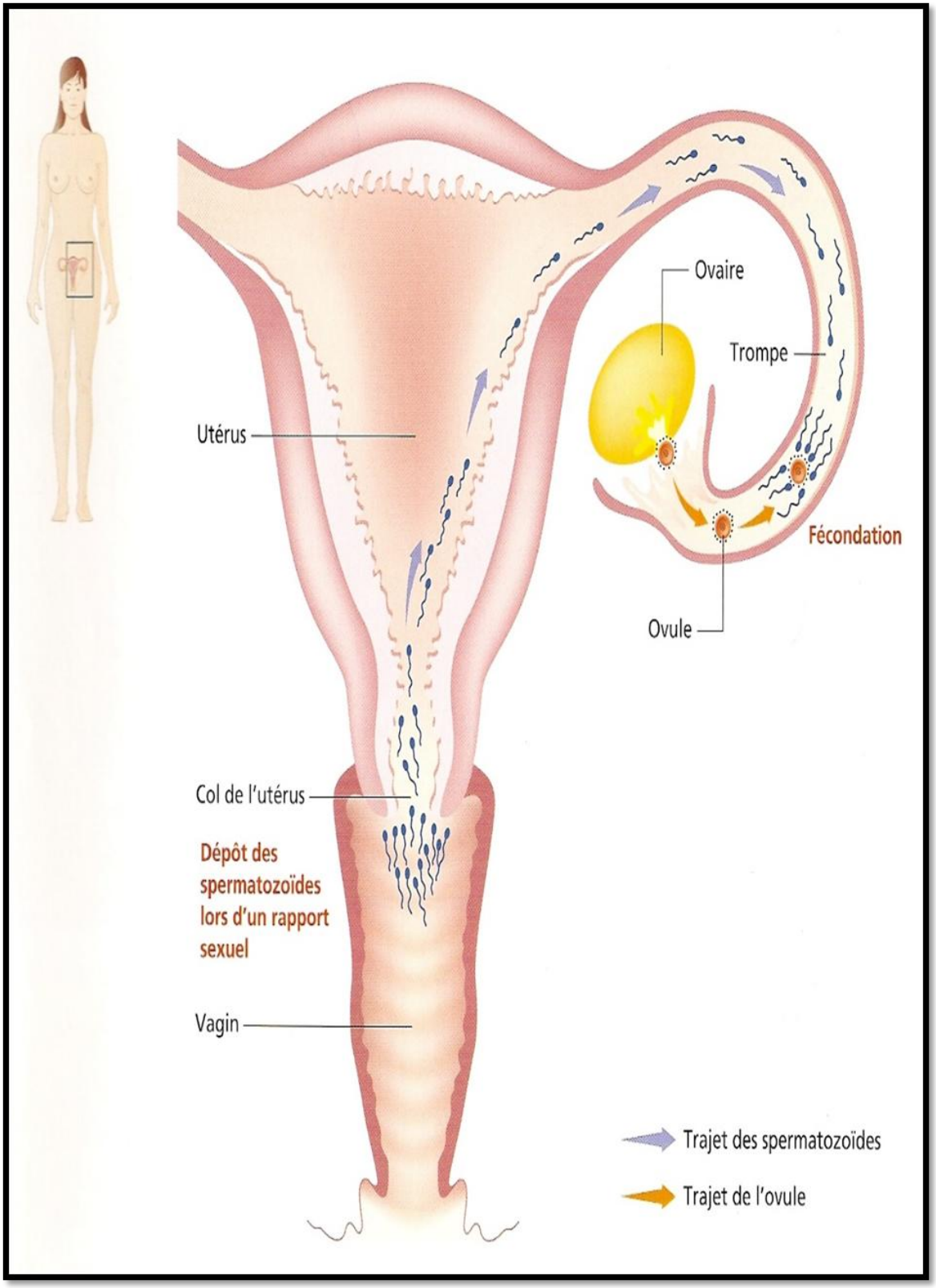


Figure N° 1 : Le trajet de migration des spermatozoïdes (5)

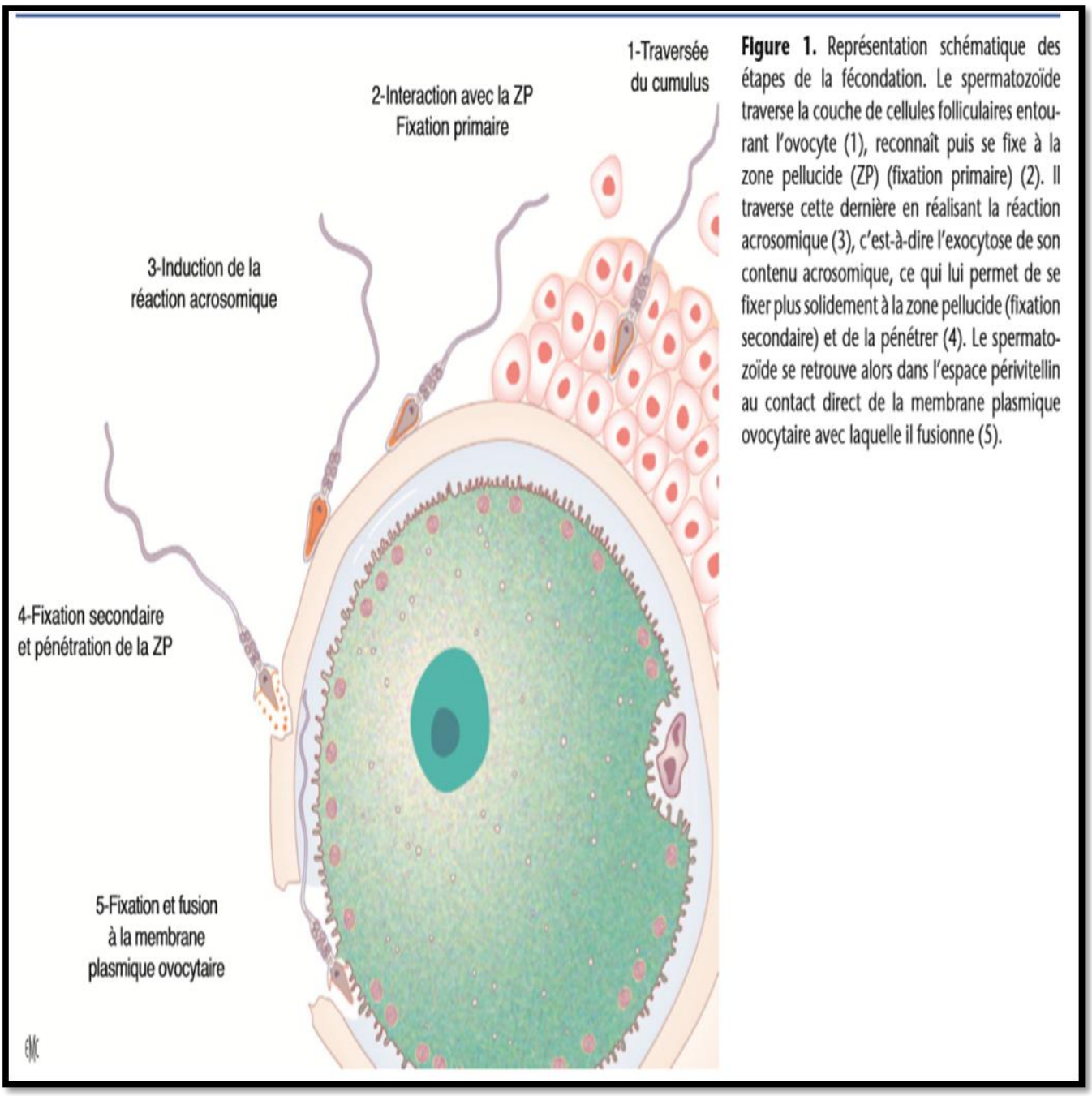


Figure N°2 : Les étapes de la fécondation (4) :

2. De l'œuf à l'embryon :

Après plusieurs divisions, la cellule œuf est devenue un embryon qui correspond à un amas cellulaire qui migre dans la trompe utérine vers la cavité utérine.

6 à 8 jours après la fécondation, l'embryon arrive dans l'utérus. Il se fixe sur la muqueuse utérine puis pénètre à l'intérieur de celle-ci et entre en contact avec les vaisseaux sanguins de la mère, c'est la nidation.

En cas de fécondation, survient la production d'une hormone spécifique de la grossesse : l'HCG. Cette hormone permet de maintenir la production des autres hormones et donc de garder l'endomètre intact pour que le futur embryon s'y « installe».

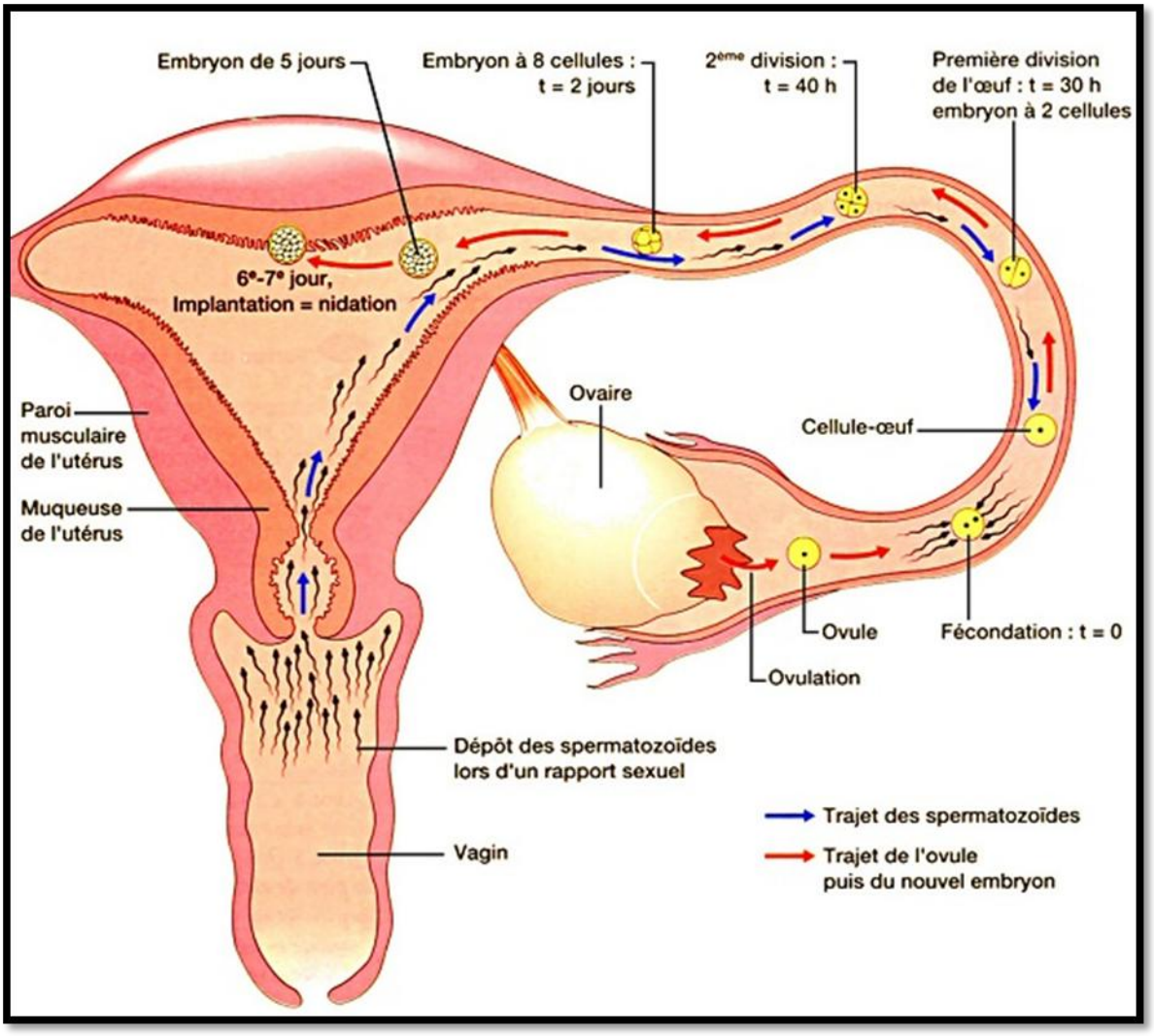


Figure N°3 : la migration et la nidation de l'embryon (6) :

II. Physiopathologie de la GEU :(7)

1. Mécanisme :

Le trophoblaste ne peut s'implanter que lorsque le blastocyste est sorti de la zone pellucide, soit quatre à cinq jours après l'ovulation. À cette date, l'embryon se trouve normalement dans la cavité utérine.

Pour qu'il y ait une implantation tubaire, il est indispensable que l'embryon soit dans la trompe entre le J4 et le J7. Ce retard de transport de l'œuf peut être dû :

- ✓ **Anomalie de captation de l'ovocyte** : La trompe n'assure pas son rôle de captation de l'ovocyte. Ceci entraîne une fécondation dans le cul-de-sac de Douglas. Ce mécanisme permet d'expliquer l'existence de GEU non tubaires : ovariennes ou abdominales.
- ✓ **Retard de migration** : La trompe n'assure pas le transport embryonnaire de façon correcte et quatre à cinq jours après l'ovulation, l'œuf est toujours dans la trompe. La cause peut être :
  - ❖ **Hormonale** : la progestérone favoriserait la migration de l'œuf dans la trompe, alors que l'œstradiol la freinerait. Un excès d'estradiol serait donc susceptible d'induire cet asynchronisme.
  - ❖ **Mécanique** : il peut s'agir de perturbations des cellules musculaires lisses tubaires par synéchies intra tubaires ou de diverticules isthmiques, ou simplement par altérations et /ou réductions des cellules ciliées.
- ✓ **Reflux tubaire** : Le blastocyste arrive normalement dans la cavité utérine mais sous l'effet de perturbations hormonales, il est renvoyé dans la trompe six à sept jours après l'ovulation, à une date où le trophoblaste est un tissu particulièrement agressif. Ce mécanisme permet d'expliquer les GEU après fécondation in vitro (FIV).

2. Localisation de la GEU :

En fonction du siège anatomique de la GEU et par ordre de fréquence on distingue :

2.1. La localisation tubaire (96 à 99%) :

La localisation tubaire est de très loin la plus fréquente, tous les segments de la trompe peuvent être intéressés :

a. **La grossesse ampullaire :** (60 à 92%) C'est la localisation la plus fréquente, ce segment est large et extensible dont la paroi tapissée de replis muqueux profonds, est pauvre en fibres musculaires lisses ce qui explique la révélation tardive de cette forme.

b. **la grossesse isthmique** : (8 à 25%) Cette localisation représente environ 20% des cas, la nidation s'effectue dans les 2 à 3cm proximaux de la trompe, il est de petit calibre et peu extensible, du fait de la forte musculature tubaire : les signes cliniques sont donc précoces, avec évolution rapide vers la rupture.

c. **La grossesse infundibulaire** : Elle s'observe à peu près dans 5% des cas, la nidation s'effectue sur les franges du pavillon tubaire.la trompe n'est pas distendue ainsi le risque de rupture tubaire est faible. L'évolution d'une telle grossesse se fait en règle vers l'avortement tubo-abdominal ou vers la greffe abdominale secondaire.

d. **La grossesse interstitielle** : (2%) Elle ne représente que 2%, l'évolution se fait souvent vers la rupture du myomètre au niveau de la corne utérine vu que c'est une zone très vascularisée ce qui pose des problèmes thérapeutiques particuliers.

2.2. La localisation ovarienne :

Elle s'observe seulement dans 1% des cas, le trophoblaste peut siéger en surface ou en profondeur dans le corps jaune.

2.3. La localisation abdominale :

Elle est exceptionnelle, se définit comme étant l'implantation primitive et le développement de l'œuf en partie ou en totalité dans la cavité péritonéale. Le plus souvent l'œuf est fécondé normalement dans la trompe mais se développe secondairement dans la cavité abdominale après avortement tubo-abdominal, ou après rupture tubaire.

2.4. Des cas particuliers :

- Les grossesses hétérotopiques qui sont une association de GEU et GIU, très rare, mais plus fréquentes en cas de FIV.
- Les GEU chroniques 20% est une entité mal définie dont le diagnostic est anatomopathologique.
- -Les grossesses utérines anormales sont également rarissimes, inférieurs à 1%, il s'agit de grossesses cervicales, des grossesses diverticulaires en cas d'adénomyose et des grossesses cornuales dans les utérus malformés présentant en général une corne rudimentaire.

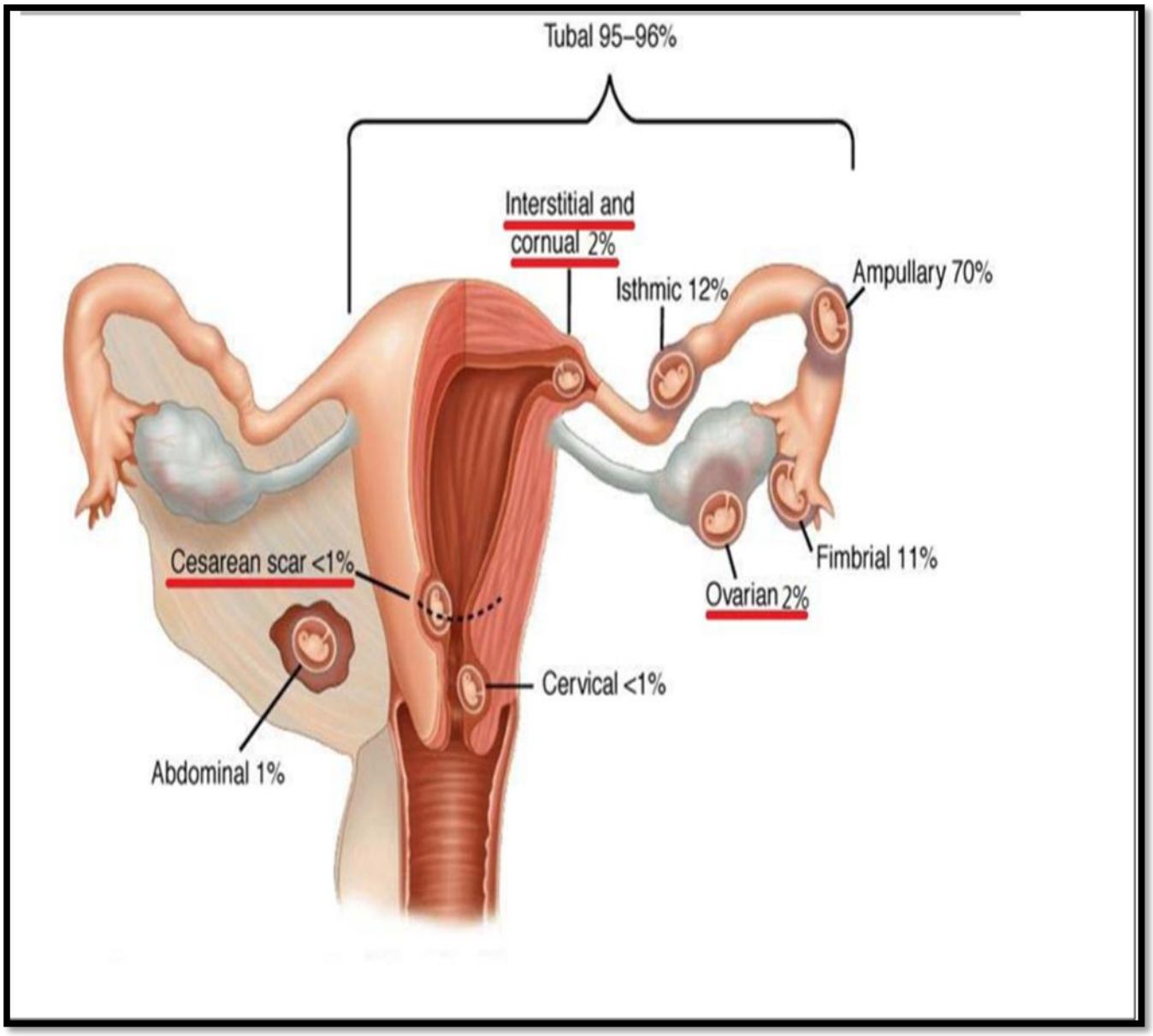


Figure N°4 : les différentes localisations des grossesses ectopiques selon Cunningham, 2010 (8)

MATERIEL ET METHODES

I. Objectifs :

A travers une étude rétrospective menée sur 20 cas étudiés, nous allons essayer de répondre aux objectifs suivants :

- Evaluer les aspects épidémiologiques et diagnostiques des GEU ayant bénéficié d'un traitement médical dans notre formation.
- Evaluer l'efficacité du traitement des GEU par méthotrexate.
- Comparer nos résultats avec ceux de la littérature.
- Evaluer le pronostic et le devenir obstétrical de nos patientes.

II. Patientes :

Nous rapportons une étude rétrospective descriptive portant sur 20 cas de GEU traités par méthotrexate, colligés au service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 9 ans allant du janvier 2009 à août 2017.

1. Critères d'inclusion :

Ont été incluses dans notre étude les patientes ayant une GEU traitées par méthotrexate d'emblée.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclues de l'étude, les patientes ayant une GEU traitées chirurgicalement d'emblée ou chez qui une abstention thérapeutique a été préconisée comme méthode thérapeutique seule.

III. Méthodes :

1. Fiche d'exploitation :

Dans le but d'avoir une exploitation codifiée et uniforme, nous avons établi au préalable une fiche d'exploitation comprenant les différentes variables que nous avons jugées nécessaires pour mener à terme notre enquête (voir la fiche d'exploitation).

2. Recueil des données :

Les informations ont été recueillies à partir des registres d'hospitalisation et des dossiers des malades. On a pu contacter certaines patientes par téléphone dans le but de compléter quelques données manquantes essentiellement celles du devenir obstétrical.

3. Difficultés et limites de l'étude :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers. Certaines données étaient manquantes notamment le suivi des malades à long terme ainsi que leurs coordonnées ayant limité notre analyse de la fertilité ultérieure des malades.

Fiche d'exploitation :

I. Identité :

- Nom et Prénom : -N° d'ordre :
- IP : - Age :
- Date d'entrée : - Date de sortie :
- Origine :
- Situation familiale : Mariée□ célibataire□
- Niveau socio-économique : bon□ moyen□ bas□
- Mutualiste : oui□ Non□
- N° de téléphone :

II. Antécédents :

➢ Médicaux :

- Tabagisme : Oui□ Actif□ passif□ Non□
- Tares associées : -HTA : □
  -Diabète : □
  -Tuberculose □

➢ Chirurgicaux :

- Chirurgie abdomino-pelvienne : Oui□ Non□
  Appendicectomie□ salpingectomie □
  Péritonite □ Césarienne □
  Autres :….

➢ Gynécologiques :

- Ménarches : ans□
- Cycle régulier : Oui□ Non□
- DDR :

- Mode de contraception : Oui □ Non□
- Dispositif intra-utérin : Oui □ Non□
  - Au cuivre □ au Lévonorgestrel□

  Durée d'utilisation :…. Date de retrait :……
  - Contraception orale :

    Micro progestative □ Œstro-progestative□

  Durée d'utilisation : …. Date d'arrêt : ……
  - Stérilisation tubaire :

    Oui □ Non□
- Stérilité : Oui □ Non□

  Primaire□ Secondaire□
- Inducteurs de l'ovulation :

  Oui □ Non□
- FIV : Oui □ Non□
- Infections génitales :

  Oui □ Non□
- Tuberculose génitale :

  Oui □ Non□

➢ **<u>Obstétricaux :</u>**

- Geste : □ -Parité : □ -Enfants vivants : □
- Avortements : Oui □ Non□

  Spontané□ IVG□ Curetage □
- GEU : Oui □ Non □

III. Clinique :

➢ Signes fonctionnels :

- Aménorrhée : …. -Durée:……..

- Algies pelviennes : Oui □ Non□
- Siège : ……
- Métrorragies : Oui □ Non□
- Signes sympathiques de grossesse : Oui □ Non□
-

➢ Signes généraux :

- conscience : Oui □ Non□
- Tension artérielle : …. FC :….
- Température :

➢ Signes physiques :

- Abdomen : Souple□ Sensibilité□ Défense□
- siège:….
- Spéculum :

  Métrorragies : Oui □ Non□

  Col gravide : Oui □ Non□
- TV :

  CoL : Fermé □ Ouvert □

  Taille utérine : Augmentée□ Normale □

  MLU : Oui □ Non□

  SLU : Oui □ Non□

IV. Para clinique :

➢ Biologie :

- B-HCG initial : ……

- Bilan pré-chimiothérapie :

° NFS : - Hb : - Plaquettes :

° B Hépatique :

°Hémostase :

°F rénale :

- Groupage :

➢ Echographie :

- Sac endo-utérin Oui □ Non□

- Taille :….

- Masse latéro-utérine Oui □ Non□

- Taille :….

- Sac latéro utérin Oui □ Non□

- Taille :……

- Activité cardiaque Oui □ Non□

- Epanchement péritonéal Oui □ Non□

V. Traitement médical :

- Méthotrexate : IM□ IV □

- Nombre d'injection (1mg/Kg) : 1 inj□ 2 inj□ Autres□

VI. Evolution :

- Clinique :

° Accentuation des métrorragies : Oui □ Non□

° Accentuation des Algies pelviennes : Oui □ Non□

- Biologique :

- Rapport : BHCG à J+4 / BHCG initial :

  >15% □ <15%□

- durée de négativation de B HCG : ….

- Echographique : Oui □ Non□

- Diminution de la taille de l'image LU :

  Oui □ Non□

- Diminution de L'épanchement péritonéal :

  Oui □ Non□

-Evolution :

- Succès : Oui □ Non□
- So échec, traitement chirurgical par :

Laparotomie□ Cœlioscopie □ Autres□

VII. Fertilité après GEU :

- La durée de contraception :
- Grossesse intra-utérine après GEU : Oui □ Non□
- Récidive de GEU : Oui □ Non□
- Type de traitement instauré :

« Médical □ « Chirurgical : Laparotomie□ Ceolioscopie □

RESULTATS

I. Etude épidémiologique :

A. Fréquence :

1. Fréquence de la GEU par rapport au nombre d'accouchement :

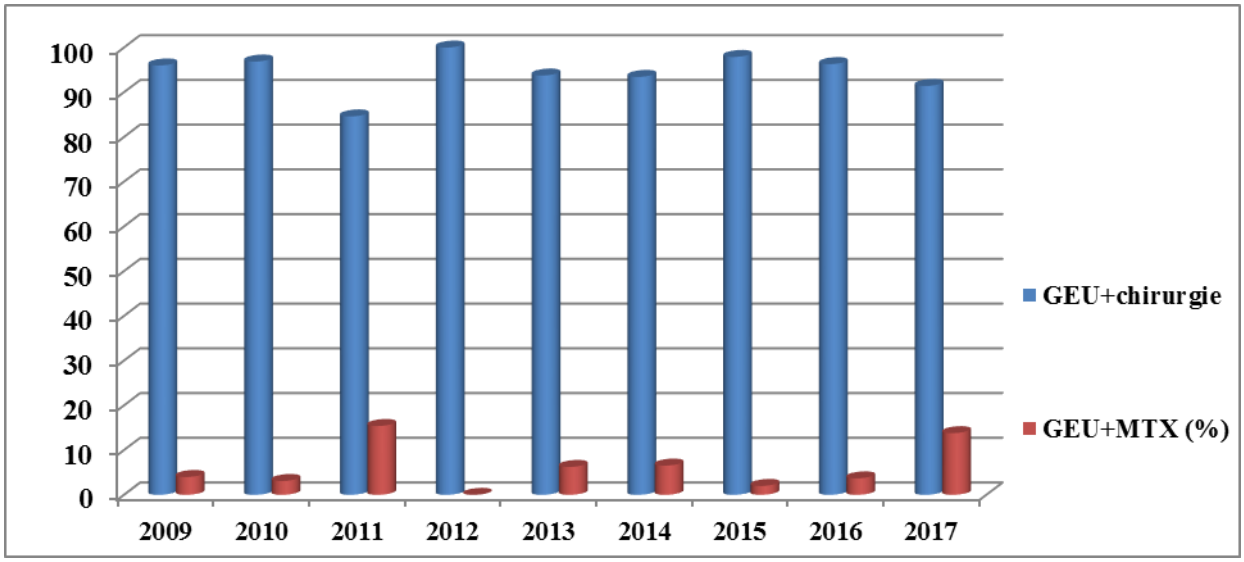
Durant la période de notre étude qui s'est étalée sur une durée de 9 ans du janvier 2009 à aout 2017, 445 cas de GEU ont été recensés sur un nombre total d'accouchement de 36 649. L'incidence globale est alors de 1,09 %.

Tableau 1 : Répartition des GEU par année au CHU Hassan II :

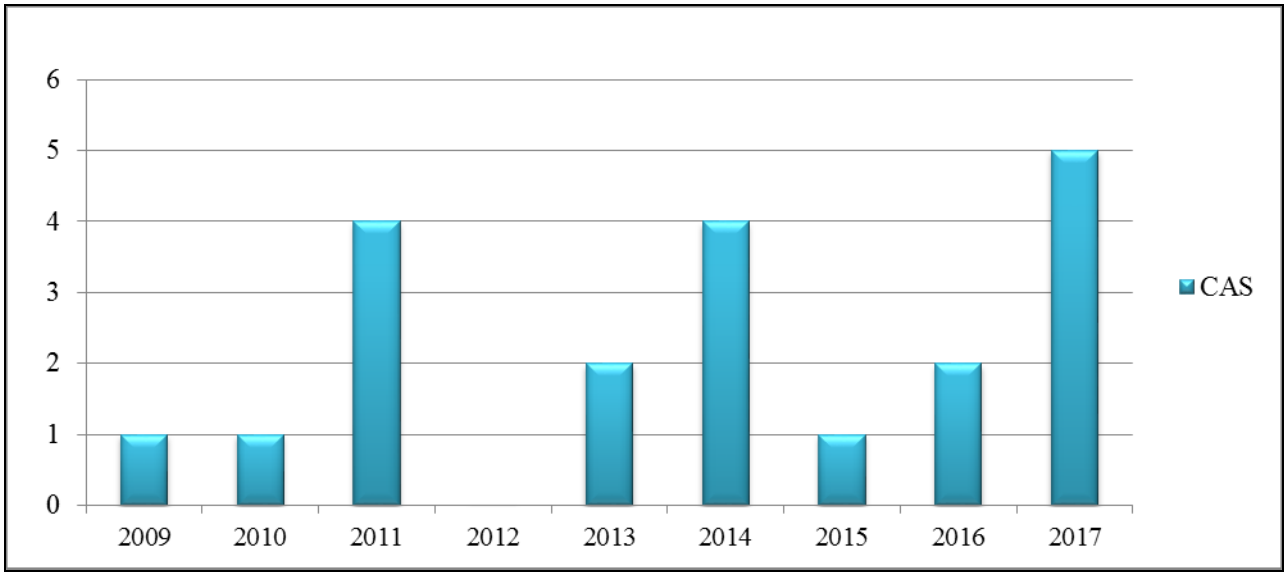
Années	Nombre de GEU	Nombre d'accouchement	Fréquence (%)
2009	33	1980	1,26
2010	32	1950	1,64
2011	26	2292	1,13
2012	34	2520	1 ,34
2013	32	2490	1,28
2014	61	5711	1,06
2015	48	6653	0,72
2016	54	7953	0,67
Aout 2017	37	5102	0,72
Fréquence moyenne			1,09

2. Fréquence des GEU traitées par MTX par rapport à celles traitées par chirurgie :

Parmi les 445 cas de GEU recensés au cours de la période de notre étude, 20 cas de GEU ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate, ce qui représente une fréquence de 4,5% contre 425 cas traités chirurgicalement soit une fréquence de 95,5%.



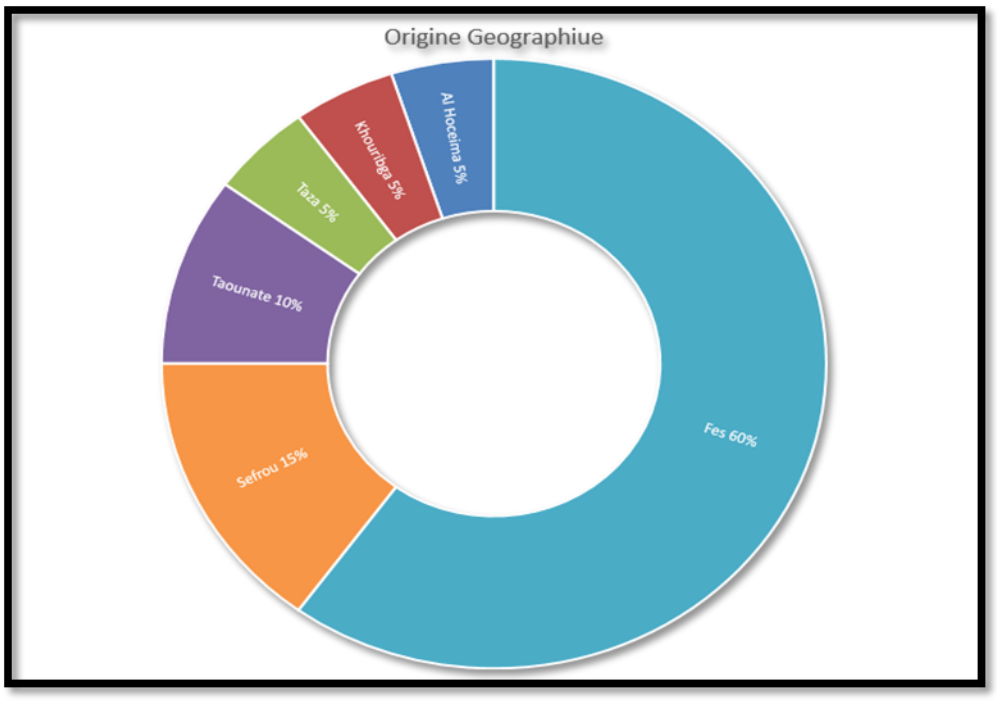
Graph N°1 : Fréquence des GEU traitées par MTX par rapport à celles traitées par chirurgie



Graph N°2 : Nombre de cas de GEU traitée par MTX par année

B. Origine géographique :

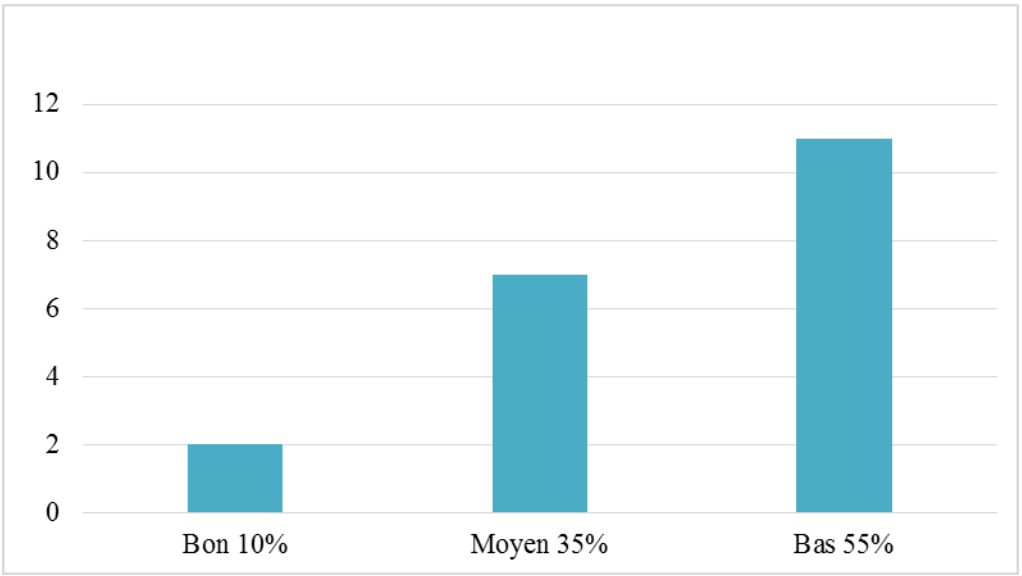
La majorité de nos patientes étaient originaires de Fès avec une fréquence de 60%.



Graph N°3 : Répartition géographique des patientes

C. Niveau socio-économique :

55% de nos patientes étaient de bas niveau socio-économique.

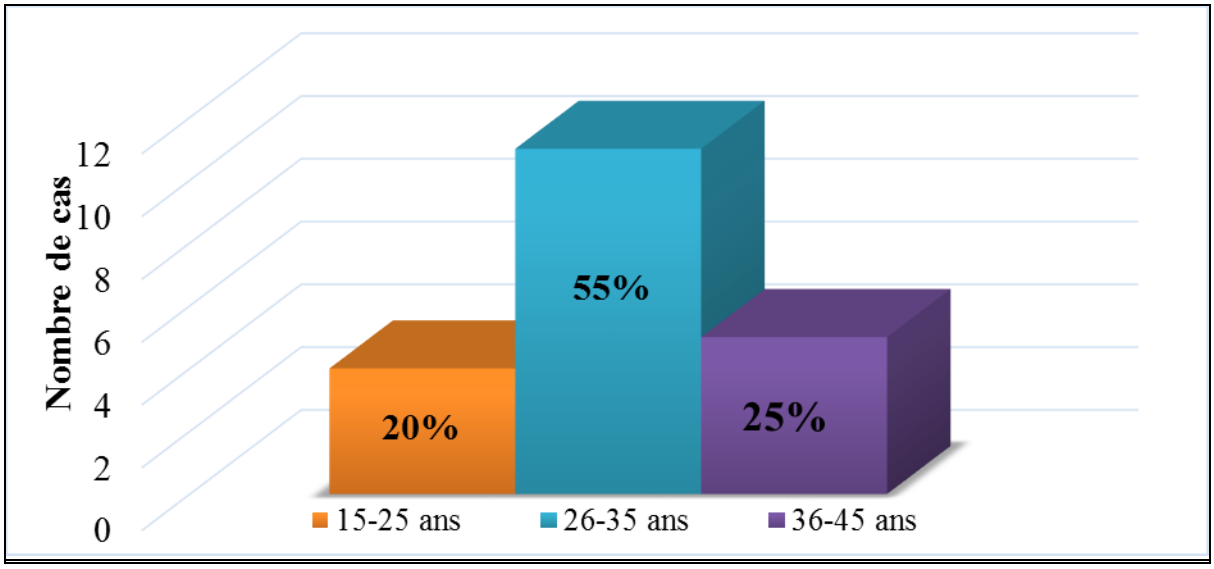


Graph N° 4 : Répartition des patientes selon leur NSE

D. L'âge :

L'âge de nos patientes a varié entre 16 et 38 ans, soit un âge moyen de 29 ans.

Nous avons répartis l'ensemble des patientes en 3 tranches d'âge, on note la prédominance de la tranche d'âge comprise entre 26 et 35 ans, ce qui représente 55% du nombre global des cas.



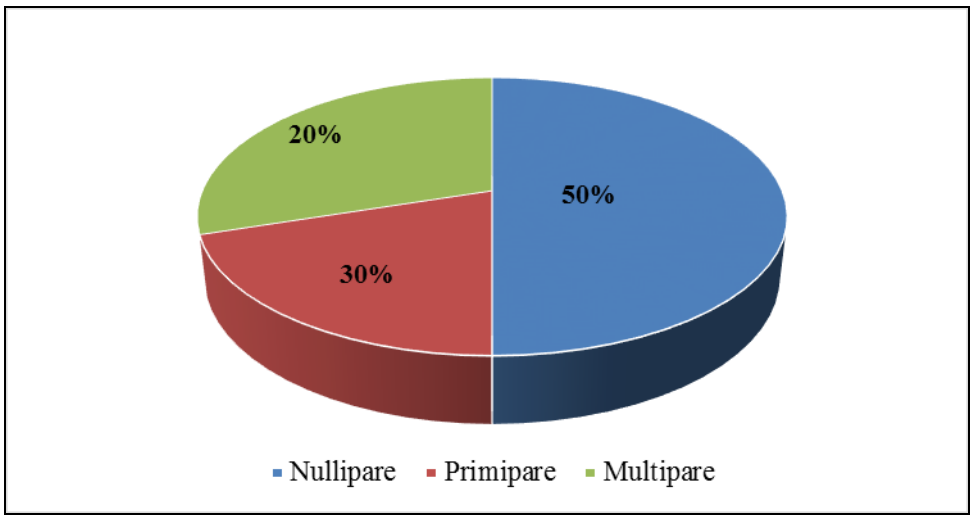
Graph N° 5 : Répartition des patientes par tranche d'âge

E. Situation maritale :

Toutes les patientes dans notre série étaient mariées.

F. La parité :

Dans notre étude la fréquence de survenue de la GEU est importante chez les patientes nullipares estimée à 50%.



Graph N° 6 : Répartition des patientes selon la parité

G. Antécédents et facteurs de risque :

1. Les infections génitales :

La notion d'infections génitales à répétition non documentées a été notée à l'interrogatoire chez une patiente soit 5% des cas, sans toutefois préciser la nature de cette infections ni le germe incriminé.

2. Le tabac :

Dans notre étude on n'a noté aucun cas de tabagisme actif, alors que le tabagisme passif a été retrouvé chez 3 patientes soit une fréquence de 15%.

3. Chirurgie abdomino-pelvienne :

Parmi les 20 patientes, 3 avaient bénéficié d'une intervention chirurgicale type césarienne, ce qui représente une fréquence de 15%.

4. Contraception orale :

La prise de contraception orale a été retrouvée chez 9 patientes soit une fréquence de 45% des cas, sans toutefois pouvoir en préciser la nature micro-progestative ou œstro-progestative.

5. Avortement spontané et IVG :

Parmi les 20 patientes recrutées, 4 avaient un ATCD d'avortement spontané dont une patiente a bénéficié d'un curetage, soit une fréquence de 20%.

6. Autres facteurs :

Dans notre étude on n'a noté aucun des facteurs de risque suivants chez nos patientes : DIU, stérilisation tubaire, inducteurs de l'ovulation, FIV, stérilité, antécédent de GEU…

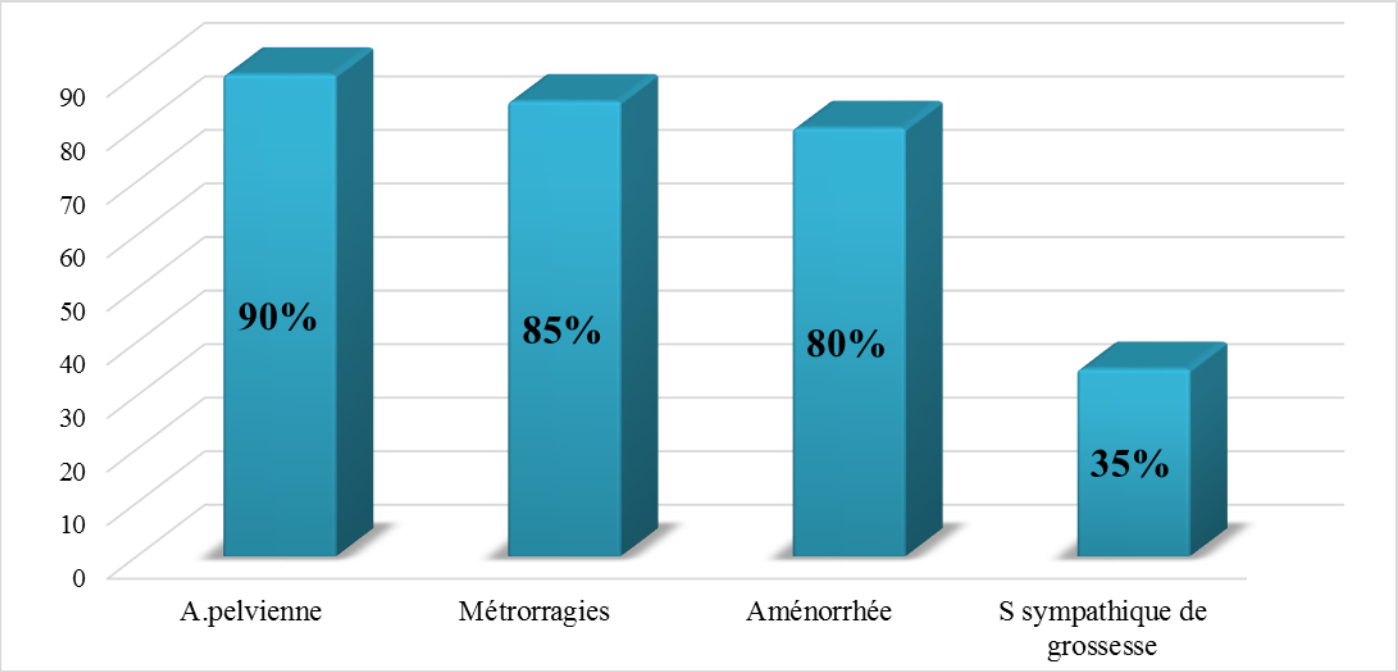
D'après l'analyse de ces résultats, il s'avère que les facteurs de risque les plus fréquents dans notre série sont :

- La contraception orale.
- ATCD de fausse couche.
- Chirurgie abdomino-pelvienne.

II. Etude clinique :

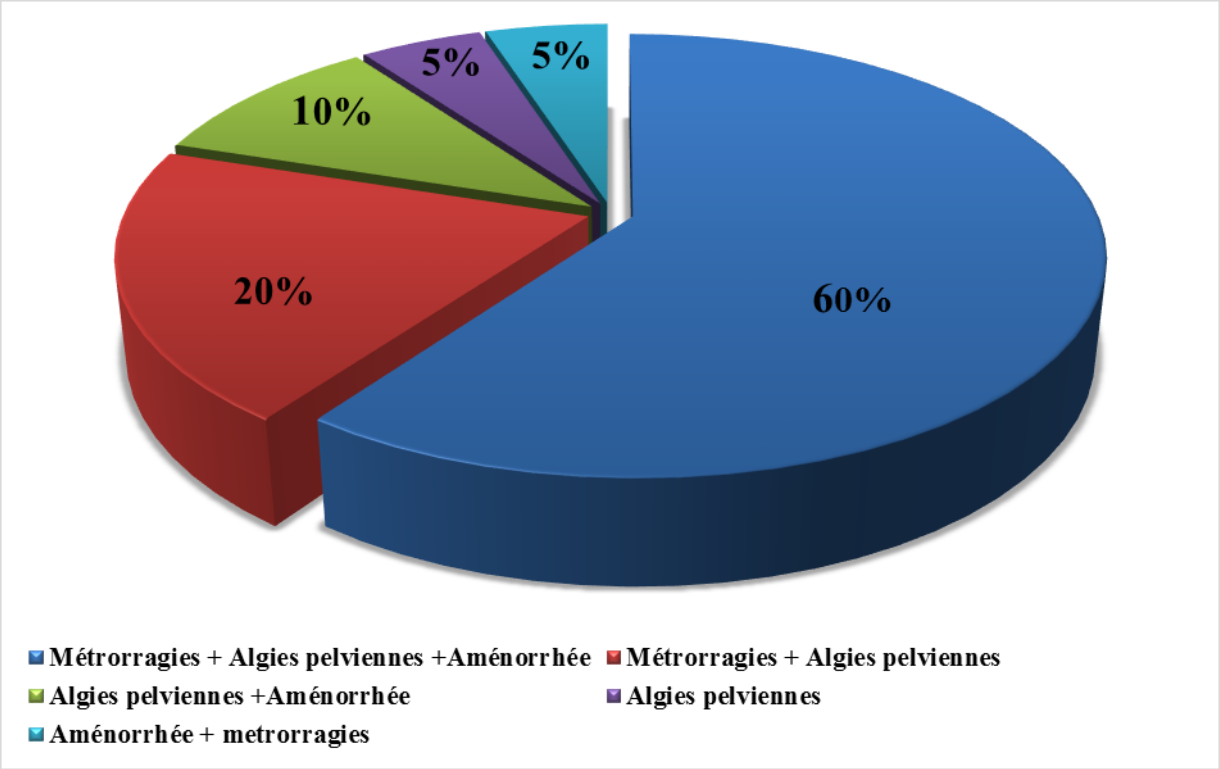
A. Les signes fonctionnels :

La douleur pelvienne aigue était le signe clinique le plus dominant dans notre série avec une fréquence de 90%, suivie des métrorragies à 85% et l'aménorrhée à 80%, alors que les signes sympathiques de grossesse n'ont été retrouvés que chez 7 patientes soit 35% des cas.



Graph N° 7 : Fréquence des signes fonctionnels chez nos patientes

La triade classique qui associe les métrorragies à l'algie pelvienne aigues et l'aménorrhée a été observée chez 60% des patientes.



Graph N°8 : Les signes fonctionnels dans notre série

B. Les signes généraux :

1. Etat hémodynamique :

Toutes nos patients étaient stables sur le plan hémodynamique avec une tension artérielle et une fréquence cardiaque correcte

2. Etat des conjonctives :

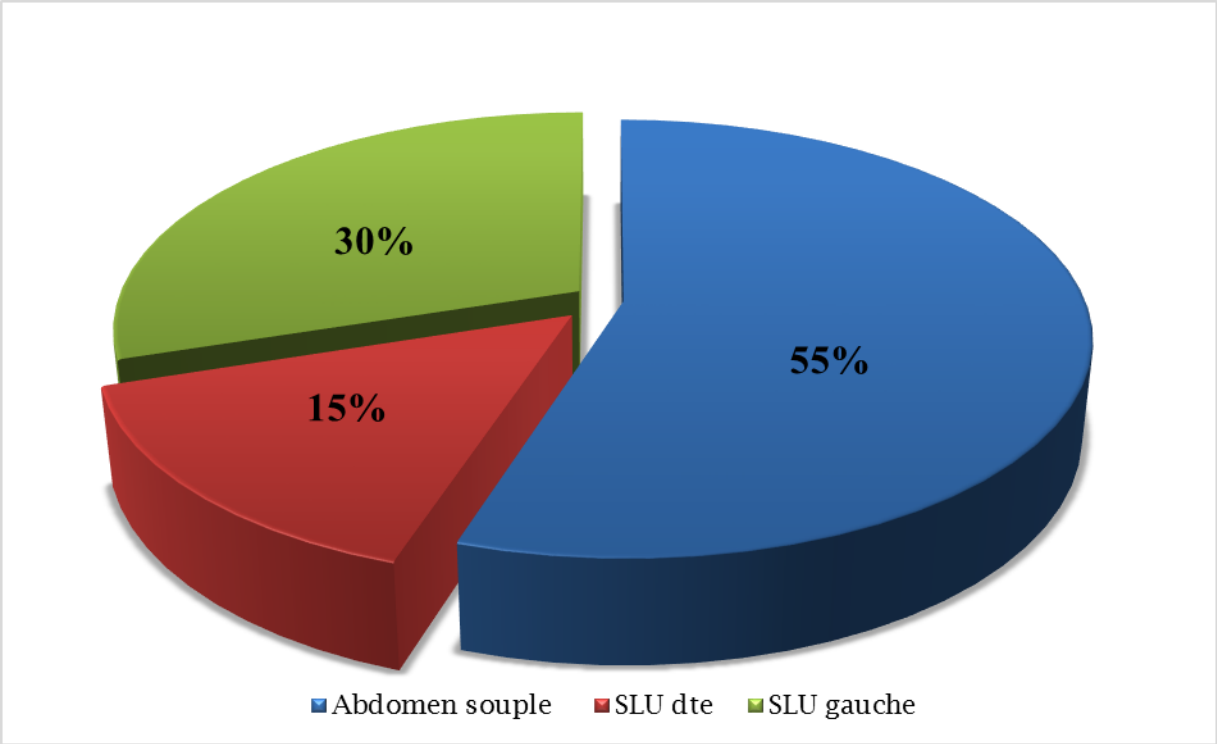
Toutes nos patientes avaient des conjonctives normo-colorées.

C. Les signes physiques :

1. L'examen abdominal :

La majorité de nos patientes avaient un abdomen souple, soit 11 patientes ce qui représente 55% des cas. Alors que 45% des cas présentaient une sensibilité latéro-utérine, droite dans 15% des cas et gauche dans 30% des cas.

Aucune de nos patientes ne présentait de défense ni contracture abdominale



Graph N°9 : Données de l'examen abdominal dans notre série :

2. <u>Examen au spéculum :</u>

- On a noté la présence d'un saignement provenant de l'endocol chez 17 patientes soit une fréquence de 85%
- Le col était d'aspect gravide chez 95% des patientes.

3. <u>Le toucher vaginal :</u>

-Le col était fermé chez toutes nos patientes, l'utérus était augmenté de taille chez 3 patientes soit une fréquence de 15%.

- La SLU a été retrouvée chez 65% de nos patientes dont :
  - 50% à gauche
  - 50% à droite
- La masse latéro-utérine ou le cri de douglas n'ont pas été retrouvés chez nos patientes.

III. Etude para-clinique:

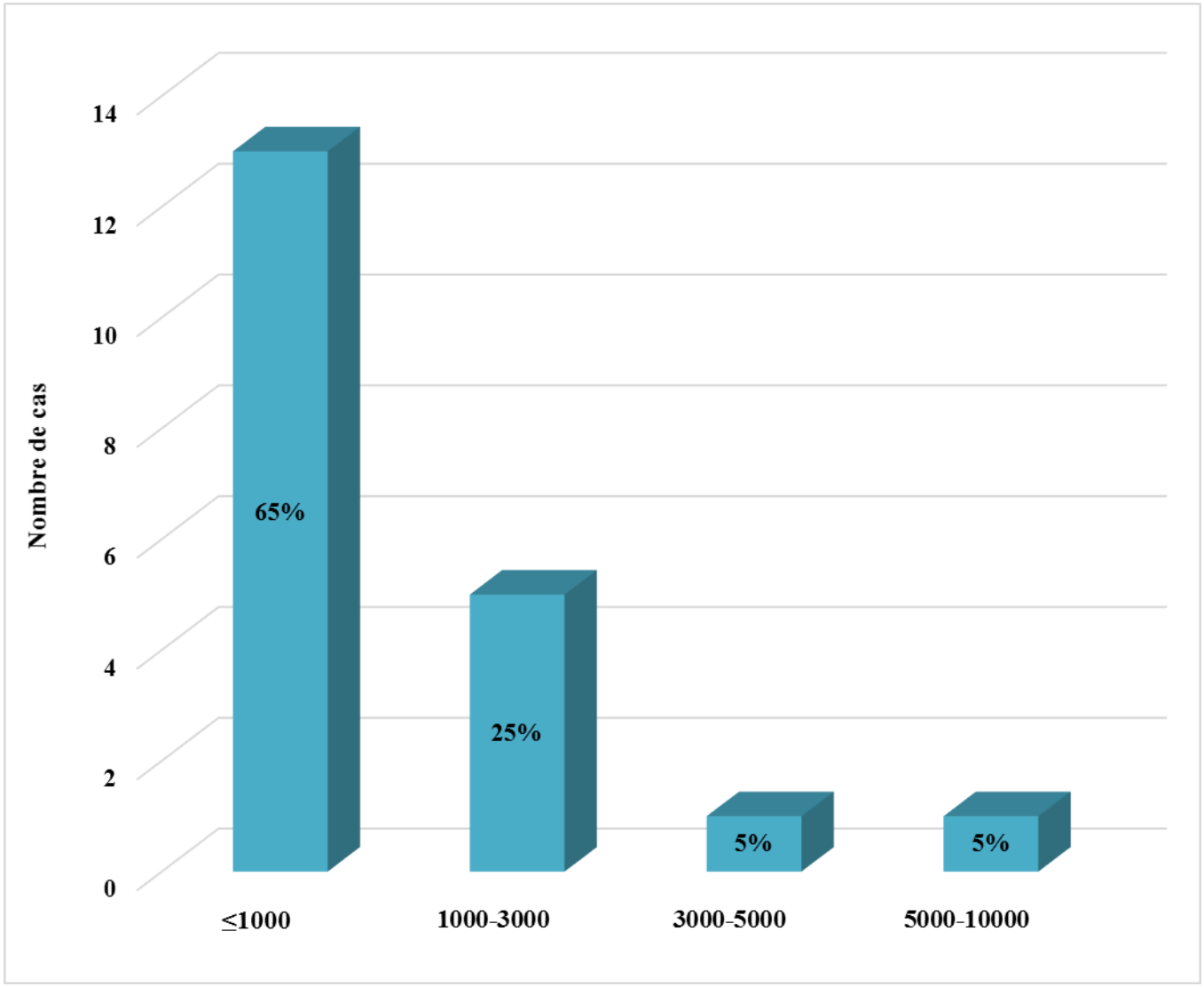
A. Biologie :

1. Numération de la formule sanguine :

La NFS a été réalisée et était normale chez toutes nos patientes avec un taux d'hémoglobine moyen de 11,9 g/dl.

2. Dosage de B-HCG plasmatique :

Toutes les patientes ont bénéficié d'un dosage plasmatique quantitatif de B-HCG, revenant positif avec un taux moyen de 1376 mUI/L et des extrêmes allant de 50 à 8920 mUI/l, on a constaté également que 65% des patientes avaient un taux de B-HCG inférieur à 1000 mUI/L.



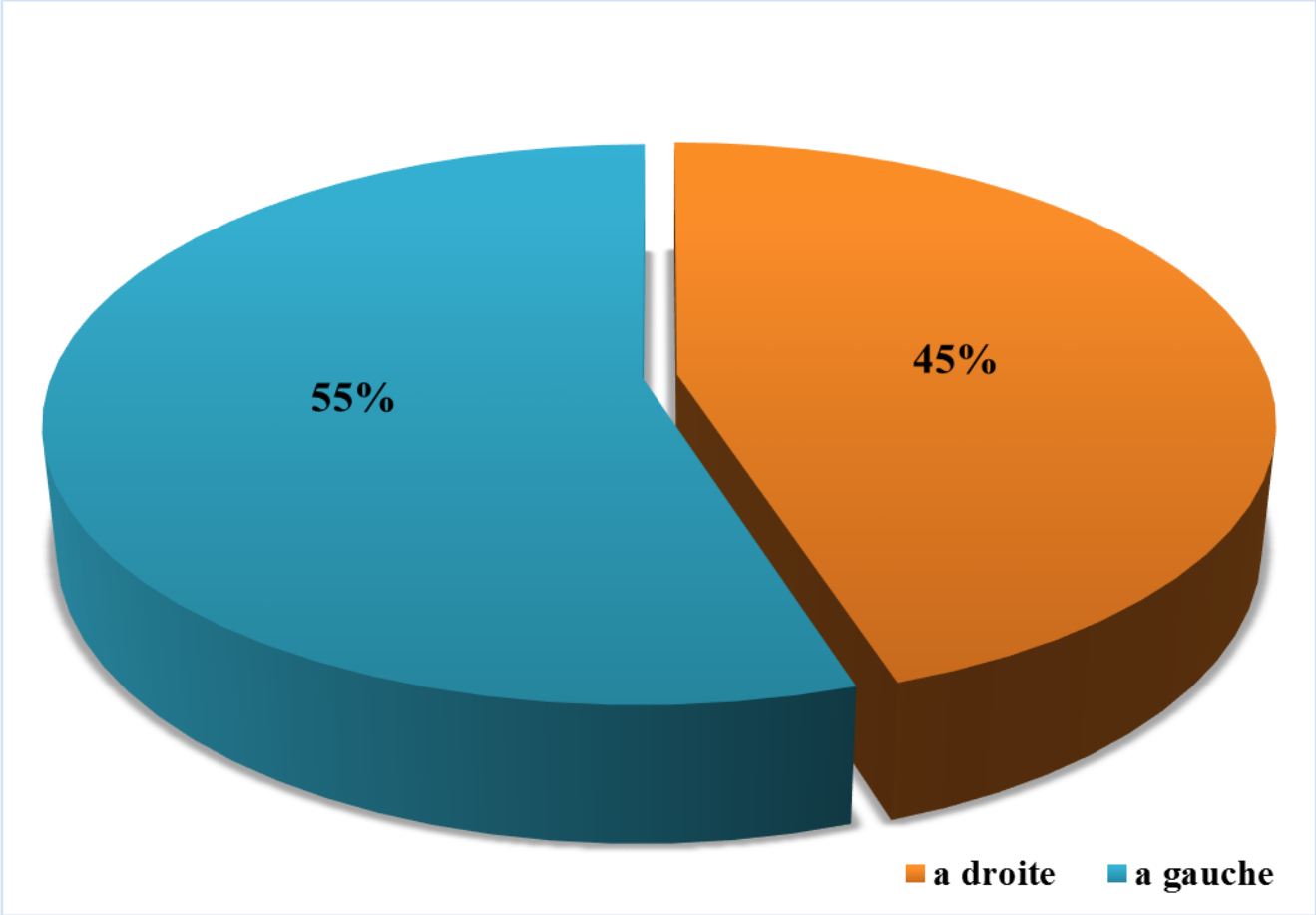
Graph N° 10 : Répartition des patientes selon le taux de b-HCG initial (mUI/L) :

B. Echographie :

L'échographie sus-pubienne associée à l'échographie endo-vaginale a été réalisée chez toutes nos patientes.

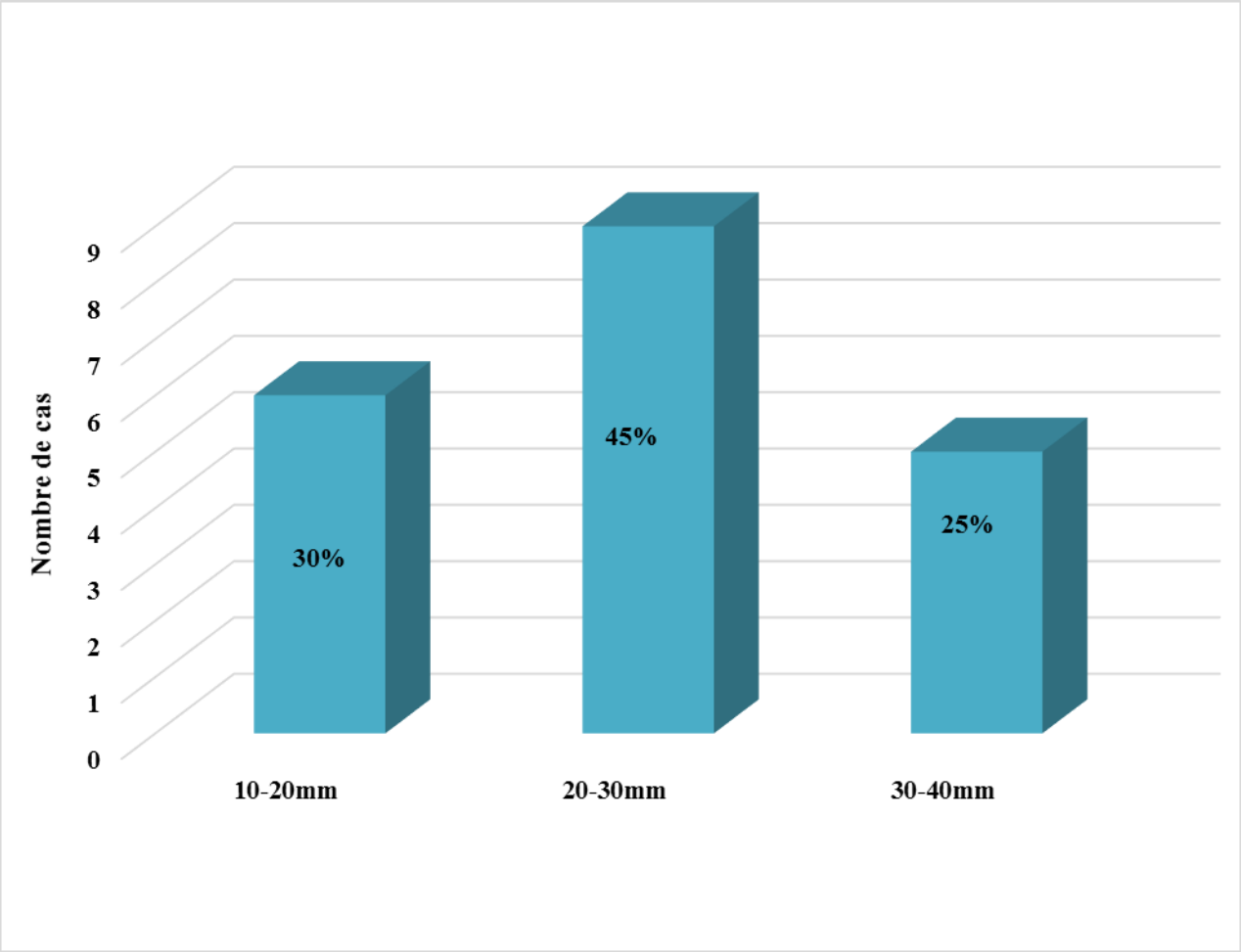
Les aspects échographiques retrouvés dans notre étude étaient :

- La masse latéro-utérine a été retrouvée chez toutes nos patientes, toutefois la MLU contenant un sac gestationnel avec un embryon vivant animé d'une activité cardiaque qui constitue l'élément de certitude de la GEU n'a été retrouvé chez aucune de nos patientes.
- 55% des patientes avaient des ILU à gauche contre 45% à droite.



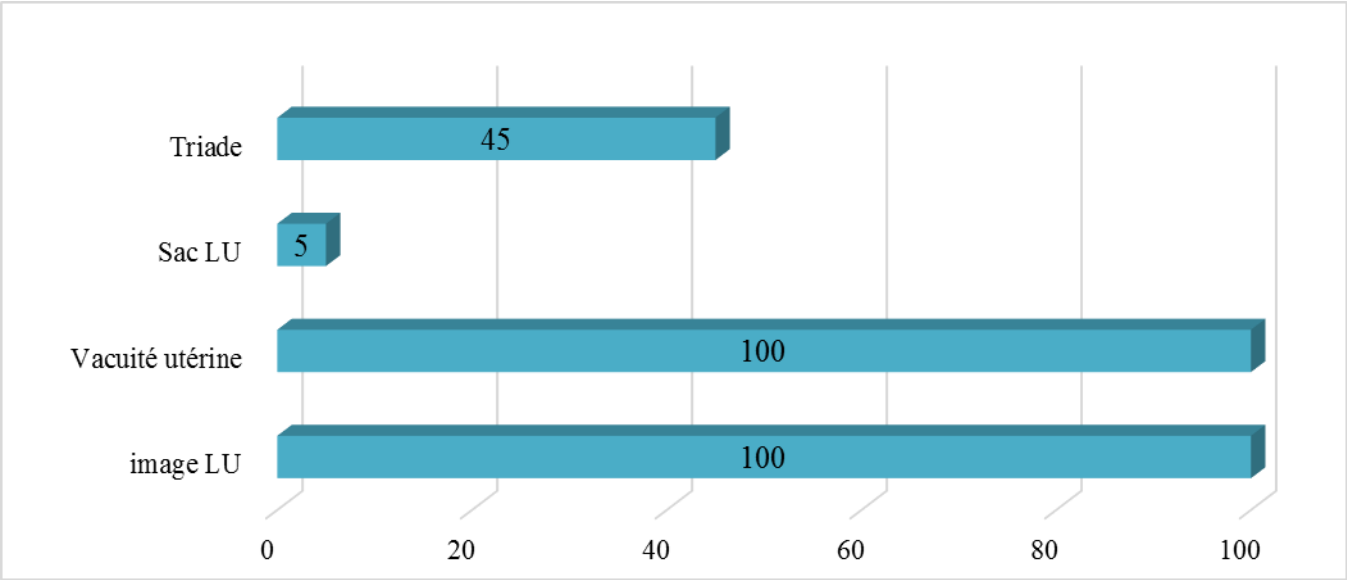
Graph N°11 : L'Image latéro-utérine dans notre série

- La taille de l'ILU a varié entre 13 et 40 mm avec taille moyenne de 25 mm
- 75% des patientes avaient une ILU de taille inférieure à 3 cm.



Graph N° 12 : Répartition des patientes selon la taille de l'ILU (mm)

- On a noté chez une seule patiente la présence d'une ILU représentée par un sac LU sans image embryonnaire, soit une fréquence de 5%.
- La vacuité utérine a été retrouvée chez toutes les patientes.
- Un épanchement péritonéal de faible abondance a été retrouvé chez 9 patientes soit une fréquence de 45% des cas.
- La triade : image latéro-utérine + vacuité utérine + épanchement péritonéal a été également retrouvée chez 45% de nos patientes.
- L'activité cardiaque embryonnaire était négative chez toutes nos patientes.



Graph N° 13 : Données de l'échographie dans notre série (%)

Le diagnostic positif de GEU chez toutes nos patientes a été retenu en se basant sur le trépied clinique, biologie et échographie.

IV. Traitement :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un bilan pré-chimiothérapie, revenant correct.

A. Traitement médical :

1. Principe :

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate par voie parentérale intramusculaire :

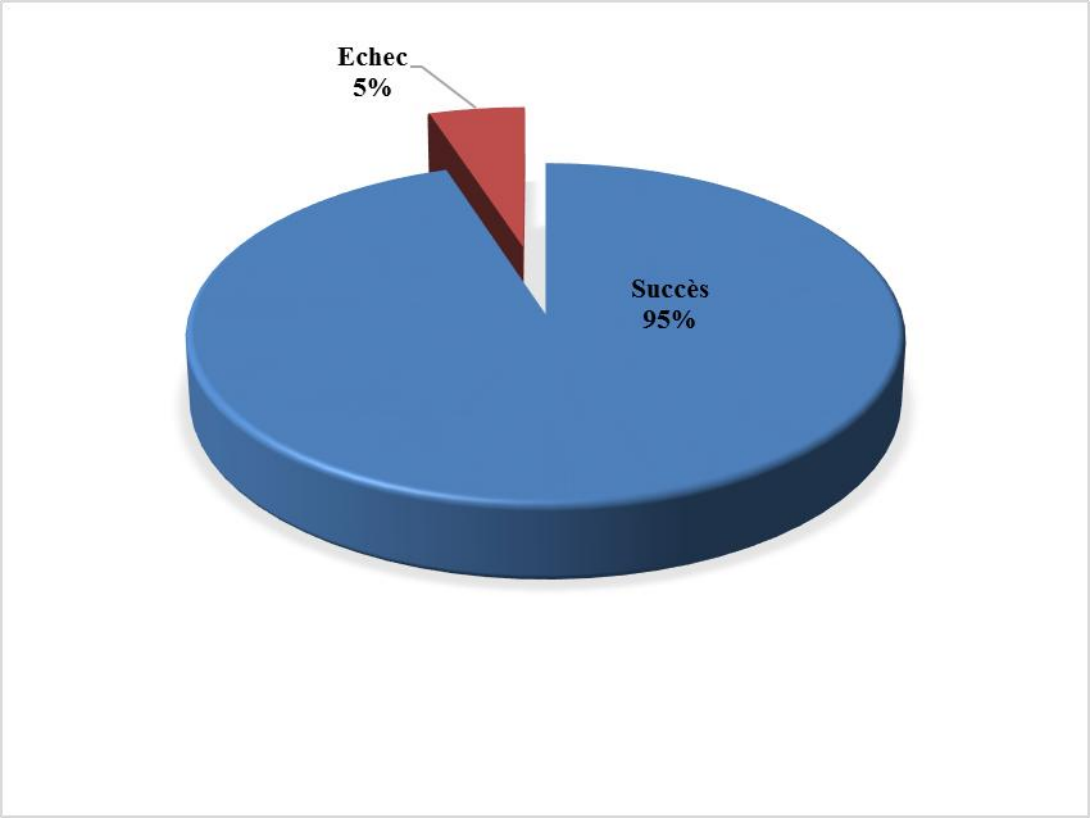
- 18 patientes ont bénéficié d'une seule injection de MTX à raison de 1mg/Kg, soit une fréquence de 90%.
- 2 patientes ont bénéficié de 2 injections de MTX à raison de 1mg/Kg par injection.

2. Résultat :

Le taux de succès du traitement médical dans notre série est de 95%. Un seul cas d'échec a été observé chez une patiente, dont la cinétique de B-HCG a objectivé une

ascension allant de 516 à 735 mUI/l entre J0 et J4, avec sur le plan clinique une accentuation des algies pelviennes et apparition d'un épanchement péritonéal à l'échographie, ayant bénéficié ainsi d'un traitement chirurgical par laparotomie avec réalisation d'une salpingectomie droite.

Deux patientes ont reçu la 2ème dose de méthotrexate, une a reçu sa deuxième injection une semaine après la 1ère et l'autre patiente l'avait reçu quatre jours après la 1ère dose, vu l'absence de décroissance significative du taux de B-HCG, avec une évolution favorable aussi bien clinique que biologique.



Graph N°14 : Résultats du traitement médical dans notre série

V. Surveillance :

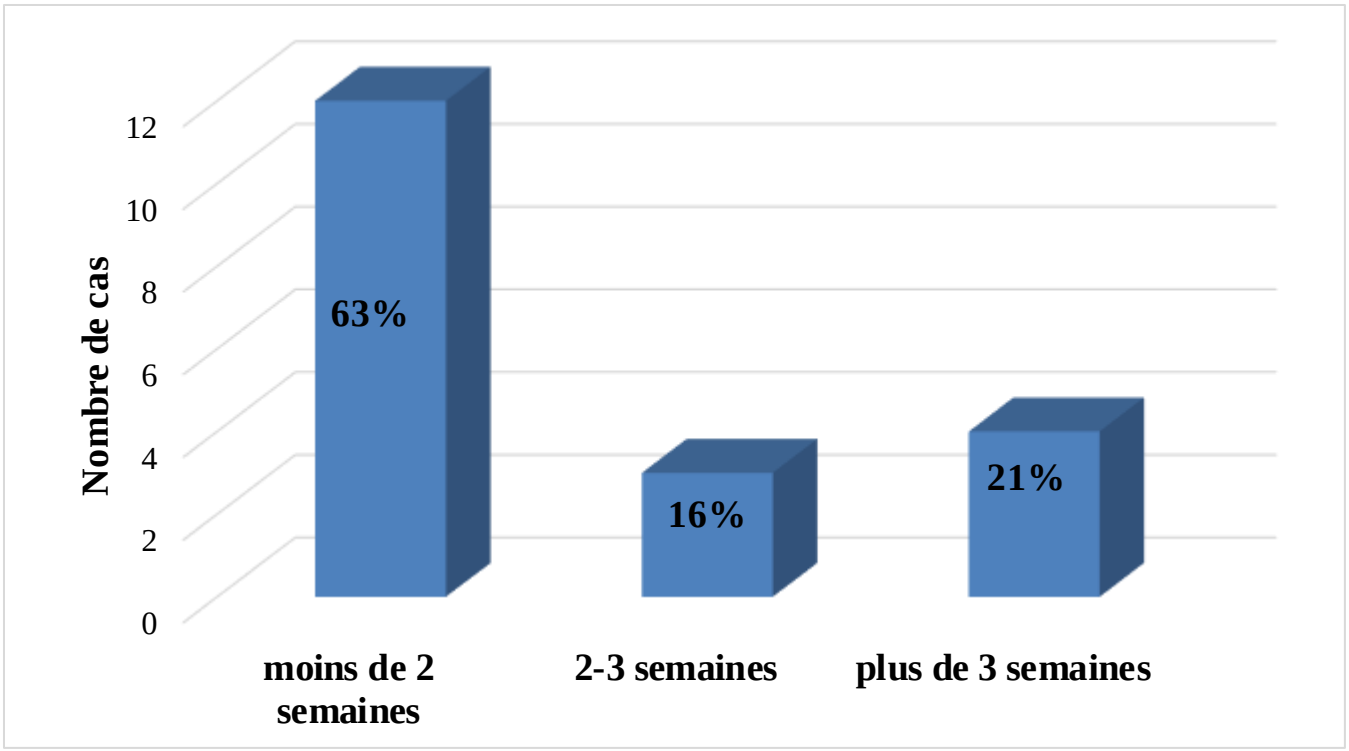
A. Clinique :

La surveillance clinique s'est focalisée essentiellement sur la guette de l'accentuation des algies pelviennes, ce qui a été noté chez 5 patientes, dont une a été opérée, soit 25% du nombre global des cas.

B. Biologie :

Le suivi biologique de la cinétique du taux plasmatique de B-HCG a été réalisé chez toutes les patientes à J4 puis à J7 de l'injection de MTX et ensuite selon un rythme hebdomadaire jusqu'à la négativation.

Le délai moyen de négativation du taux de B-HCG dans notre série est de 17 jours, et 63% des patientes ont négativé le taux de B-HCG dans moins de deux semaines.



Graph N°15 : Répartition des patientes selon la durée de négativation de b-HCG :

C. Echographie :

On a constaté chez les patientes qui ont bénéficié d'un contrôle échographique, vu l'accentuation des algies pelviennes, une diminution progressive de la taille de la MLU, également la diminution voire la disparition de l'épanchement péritonéal.

VI. Evolution :

Sur 20 cas de grossesse extra-utérine colligés au sein de notre formation, durant la période de notre étude, ayant bénéficié d'une prise en charge conservatrice médicale par injection intra-musculaire de méthotrexate, 18 patientes avaient reçu une seule dose tandis que deux patientes avaient nécessité une seconde dose de MTX vu l'évolution non satisfaisante de la cinétique de b-HCG.

L'évolution post-thérapeutique aussi bien clinique que biologique avec négativation du taux sérique de b-HCG, était favorable chez 19 patientes soit un taux de succès de 95%. Un seul cas d'échec du traitement médical par MTX a été noté dans notre série, pris en charge chirurgicalement.

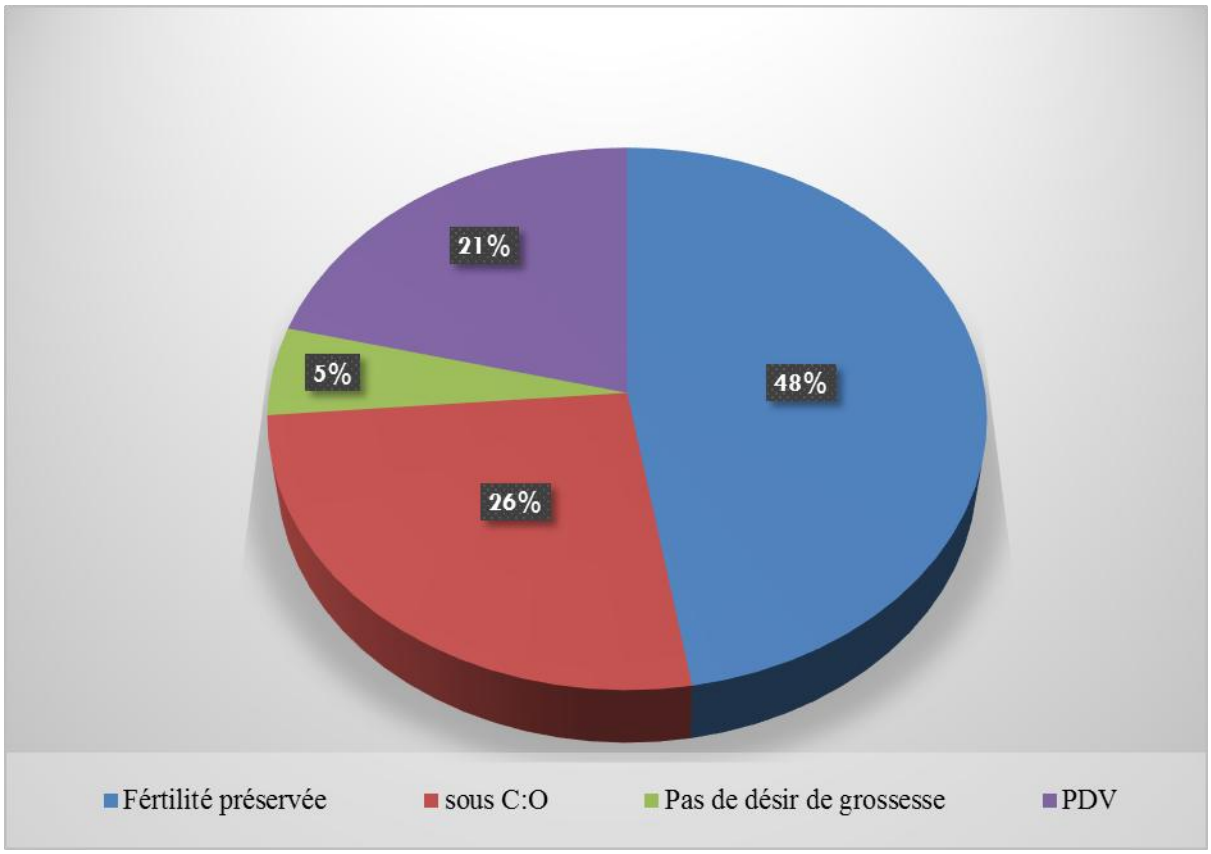
A. Devenir obstétrical après gué traitée par MTX :

Parmi les 20 patientes traitées dans notre série, on a noté un échec chez une patiente, 4 patientes ont été perdues de vue.

15 patientes ont pu être joignables, ce qui représente 75% du nombre global, chez qui on a cherché :

- Le désir éventuel de grossesse après la GEU.
- Le délai entre la GEU et la grossesse suivante.
- Le caractère intra ou extra utérin de cette nouvelle grossesse.
  - Une patiente n'avait pas de désir de grossesse après la GEU.
  - 5 patientes sont toujours sous contraception orale.
  - 9 patientes ont pu avoir une grossesse intra-utérine menée à terme, après une durée moyenne de contraception de 10 mois, ce qui représente 47,36% des cas.
  - On estime alors qu'au moins 50% des malades traitées par MTX ont préservé leur fertilité.

- Aucun cas de récidive de GEU n'a été noté.



Graph N° 16 : Pronostic obstétrical après GEU

DISCUSSION

I. Etude Epidémiologique :

L'épidémiologie de la GEU doit distinguer entre la GEU par échec de reproduction et la GEU par échec de contraception. Qui sont différents sur tous les plans(9) : facteurs de risque, évolution de la fréquence dans le temps, fertilité ultérieure. Il s'agit d'une part des GEU par «échec de contraception», environ 40% des cas, survenant chez des patientes sous contraception (DIU, implant contraceptif ou contraception oestroprogestative), et d'autre part des GEU par «échec de reproduction », environ 60% des cas, survenues sans contraception avec un désir de grossesse manifeste (10).

1. La fréquence de GEU par rapport au nombre d'accouchement :

Depuis les années 1990, l'incidence des grossesses ectopiques dans la population générale est évaluée aux alentours de 2% (11). Ces données sont obtenues grâce à des cohortes américaines dont les résultats sont en parfaite corrélation avec les chiffres français rapportés par le registre d'Auvergne (11). L'incidence de la GEU n'a pas cessé d'augmenter à partir des années 1970 dans une corrélation qui la liait à plusieurs facteurs notamment les infections sexuellement transmissibles (IST) et le tabagisme, avec croissance des GEU sans contraception et décroissance des GEU sous contraception attribuable à la diminution de l'utilisation du stérilet (2).

Quant à l'incidence des GEU qui bénéficient d'une prise en charge médicale, elle varie entre 15 et 57% selon la littérature(11). Ce qui est en faveur d'un taux d'utilisation hétérogène selon les équipes. Une étude rétrospective menée au CHU d'Amiens entre 2012 et 2015 a objectivé que l'incidence des GEU ayant bénéficié d'une prise en charge médicale en première intention est de 56,5% qui est supérieure à celle rapportée dans une étude dans le même centre en 2003 estimée à 38%, avec ainsi une augmentation de l'incidence des GEU traitées médicalement (11). Pour les pays en

développement, Il n'y a pas de données publiées sur une base de population.

Durant la période considérée, l'incidence de la GEU au sein de notre service a été de l'ordre de 1.09 %, alors que l'incidence des GEU traitées médicalement dans notre série est de 4.5% qui reste inférieure à celles rapportées par la littérature, ce qui peut être dû à une sélection restreinte des cas traitées par MTX.

Tableau N°2 : Fréquence des GEU selon la littérature :

Auteur	Lieu d'étude	Période d'étude	Fréquence %
LOFREDO (12)	France	1964- 1979	0.84
MONNIER (13)	France	1976- 1983	0.95
PICAUD (14)	Libreville	1984- 1988	1.61
BRODATY (15)	France	1989	1
ERRAGRAGUI (16)	Casablanca	1999- 2002	0.78
GRIMES (17)	USA	1991- 1999	1.3
HOPKISSON (18)	UK	1991- 2002	1.08
Notre série	FES	2009 - 2017	1.09

2. L'âge :

Le risque de GEU augmente avec l'âge maternel et ceci d'une part du fait de l'allongement de la période d'exposition aux différents facteurs de risques telles que les IST et d'autre part d'un effet propre du vieillissement tubaire(19). Dans ce sens ANORLUI (20) rapporte que l'âge précoce de la vie sexuelle et la multiplicité des partenaires double le risque de la GEU.

La moyenne d'âge de nos patientes était de 29 ans, avec des extrêmes de 16 ans et 38 ans, et la prédominance de la tranche d'âge située entre 26 et 35 ans. Selon la littérature l'âge moyen des patientes traitées par MTX varie entre 26 ans dans la série de Lipscomb(30) et 34.5 ans selon Verma(28) (tableau N°2).

Tableau N°3 : Age maternel des GEU traitées par MTX selon les auteurs :

Auteur	Lieu d'étude	Période d'étude	Age moyen	Ages extrêmes (ans)
Erdem et al (21)	Turquie	2010-2015	30.9	20-41
Taejong et al (22)	Corée	2013-2015	30.6	-
Hansa et al (23)	Oman	2005 -2010	30	15-45
Afsar et al (24)	IRAN	2009-2010	28.2	-
Verma et al (25)	USA (FLORIDA)	2000-2010	30.5	18-42
Baldueza, et al (26)	Philippine	2007-2010	28.6	14-40
Fernandez et al (27)	France	2005-2009	30.6	-
Verma et al (28)	USA (Florida, Texas)	2000-2006	34.5	28-42
Delmas et al (29)	France	1997-2002	31	-
Lipscomb et al (30)	USA	1999	26	-
Notre série	Maroc	2009-2017	29	16-38

3. Geste et parité :

Chez la plupart des auteurs, la parité n'est pas considérée comme facteur de risque de la GEU, ce qui rejoint la majorité des études qui ont trouvé que la GEU est associée à une faible parité (31). La parité moyenne dans notre série est de 1.2 ce qui rejoint les résultats de la littérature qui varient entre 0.6 et 2,2 (tableau N°3).

Tableau N°4 : GEU et parité selon les séries de GEU traitées par MTX :

Auteurs	Parité moyenne
Demeter(32)	0.76
Erdem et al (21)	1
Baldueza et al (26)	0.6
Nazac et al (33)	2.2
Lipscomb et al (30)	1
Notre série	1.2

Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés dans la littérature avec 50 % de nullipares, 20% de primipares et 30% de multipares.

4. Le niveau socio-économique :

Les données de la littérature consultée, n'ont pas étudié ce paramètre. Dans notre série, on remarque que la majorité de nos patientes (55%) sont issues d'un milieu socioculturel défavorisé où les conditions favorisent les infections génitales à répétition et la difficulté d'accès au soin limite leur prise en charge thérapeutique appropriée.

5. Les antécédents et les facteurs de risque :

La GEU est une pathologie multifactorielle. La réalisation de nombreuses enquêtes épidémiologiques a permis de mieux connaitre les facteurs de risque les plus incriminés.

5.1. ATCD d'Infection génitale et d'IST :

C'est un des principaux facteurs de risque de GEU. Le germe le plus fréquemment en cause semble être la chlamydia trachomatis. L'infection endommage la trompe via des phénomènes inflammatoires, ce qui empêche la migration normale de l'embryon.

Le rôle causal de l'infection génitale est très vraisemblable. On a ainsi observé en Suède une diminution de l'incidence de la GEU après des actions de prévention par dépistage intensif, traitement et suivi des patientes atteintes d'infections génitales. Ces actions avaient baissé le taux d'infections génitales à chlamydia(24) et le pourcentage de GEU attribué à l'ensemble des facteurs infectieux est de l'ordre de 28%.(34)

Dans notre série la notion d'infection génitale non documentée a été retrouvée chez une seule patiente soit une fréquence de 5%, qui reste inférieure à celle rapportée par les séries de GEU traitées par MTX (tableau N°4), variant entre 8.8 et 15.6%. Cette basse fréquence peut être expliquée par l'éventuelle existence d'infections génitales chez non patientes sans qu'elles soient documentées, et également par le faible effectif de notre échantillon.

Tableau N°5 : Fréquence des infections génitales selon les séries de GEU traitées par MTX :

Auteur	Pays	Pourcentage %
TAEJONG et al (22)	Corée(2015)	9.8%
NAZAC et al (33)	France (2003)	8.8%
Akdag Cirik et al(36)	Turquie (2015)	15.6%
BENIFLA et al(37)	France (1996)	13.3%
Notre série	Maroc (2017)	5%

5.2. Le tabac :

C'est le second grand facteur de risque de GEU, l'association entre le tabac et la GEU est très forte avec une relation causale de type cause-effet(38). Le mécanisme d'action peut être hormonal (39,40) et ou par toxicité directe de la nicotine sur la motilité tubaire (41). Le pourcentage attribuable au tabagisme au moment de la grossesse est de l'ordre de 30% (43). La méta-analyse de Castles et al (42) objective une augmentation moyenne de 75 % du risque de GEU (43).

Dans notre série on n'a noté aucun cas de tabagisme actif, alors que le tabagisme passif a été retrouvé chez 3 patientes soit une fréquence de 15%.

Tableau N°6 : Fréquence de l'intoxication tabagique selon les séries de GEU traitées par MTX :

AUTEUR	Fréquence de l'intoxication tabagique (%)
DEMETER (11)	29%
Akdag Cirik et al(36)	17.1%
JENNIFER LEROUGE (11)	46.8%
Notre série	15%

5.3. La chirurgie abdomino-pelvienne :

Un antécédent de geste chirurgical représente un risque important de GEU. Il peut s'agir de chirurgie digestive (appendicite, sigmoïdite…) ou de chirurgie pelvienne notamment la chirurgie tubaire. Ceci pouvant être expliqué par les adhérences péritonéales et péritubaires que la chirurgie peut engendrer (9).

On observe un retard de migration de l'œuf en cas de cicatrice de chirurgie tubaire caractérisée par une zone fibrosée, dénervée et déciliée.

Dans notre série, 3 patientes avaient bénéficié d'une intervention chirurgicale type césarienne, représentant une fréquence de 15% qui reste inférieure à celle rapportée dans la littérature, et qui varie d'une série à une autre.

Tableau N°7 : Antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne selon les séries de GEU traitées par MTX :

AUTEUR	ATCD de chirurgie abdomino-pelvienne
VERMA et al (28)	37.5 %
Verma et al (25)	34.4%
NAZAC et al (33)	40.9%
ALLy et al (36)	37%
Akdag Cirik et al (36)	29.2%
Dinesh et al (44)	25%
Notre série	15%

5.4. Avortement spontané et IVG :

Les résultats diffèrent selon les études (45,46), trois études de bonne qualité trouvent une association avec le risque de GEU (47,48, 49) et ce constat peut être expliqué par la survenue des infections génitales au moment de la fausse couche mais plus probablement la présence de facteurs communs aux fausses couches et aux GEU(50).

Concernant l'IVG, les études les plus anciennes trouvaient une association forte (51). Alors que la majorité des études récentes notamment américaines ne trouvaient pas d'association (52, 53,54). Deux études françaises observent un lien entre l'antécédent de l'IVG et le risque de GEU(47,55).

Dans notre série Parmi les 20 patientes recrutées, 4 avaient un ATCD d'avortement spontané, soit une fréquence de 20%. Cet ATCD est très variable selon les études et varie 12 et 50% (tableau N°7).

Tableau N°8 : Fréquence des fausses couches chez les patientes traitées pour GEU par MTX :

AUTEUR	Lieu d'étude	Période d'étude	ATCD d'avortement/ IVG (%)
TAEJONG et al (22)	Corée	2013-2015	11.95%
Dinesh et al (44)	Rajasthan	2013-2015	25%
Akdag Cirik et al (36)	Turquie	2010-2013	29.5%
Verma et al (25)	USA (FLORIDA)	2000-2010	23.4%
VERMA et al (28)	USA (Florida, Texas)	2000-2006	50%
Karen et al (56)	UK (London)	1998-2002	45%
NAZAC et al (33)	France	1992-1999	22%
Notre série	Maroc	2009-2017	20%

5.5. ATCD de GEU :

Le risque de GEU est multiplié par un facteur d'au moins 10 chez les femmes qui ont déjà eu une GEU dans le passé (47). En effet, les facteurs étiologiques persistent et sont à l'origine d'un taux élevé de récidives. Or, la cicatrice tubaire laissée par la précédente GEU et par son éventuel traitement chirurgical conservateur peut suffire à expliquer une récidive (47).Cependant, la présence d'un ATCD de GEU ne représente pas une contre-indication au traitement médical. Dans notre série aucune patiente n'avait un antécédent de GEU.

Tableau N°9 : Fréquence de l'ATCD de GEU selon les séries de GEU traitées par MTX :

AUTEUR	Période et lieu d'étude	ATCD de GEU
TAEJONG et al (22)	2013-2015 (Corée)	34%
ERDEM et al (21)	2010-2015 (Turquie)	15.5%
Dinesh et al (44)	2013-2015 (Rajasthan)	6.25%
DEMETER (32)	2005-2009 (France)	6%
Akdag Cirik et al (36)	2010-2013 (Turquie)	15%
BENIFLA et al(37)	1988 (France)	13.3%
NAZAC et al (33)	1992-1999 (France)	12.4%
Notre série	2009-2017 (Maroc)	0%

5.6. Mode de contraception :

❖ **Contraception orale :**

La micropilule progestative est associée à une augmentation du risque relatif de GEU aux alentours de 10 % (57).

L'explication réside probablement dans l'atteinte des fractions tubaires associée à l'absence de l'inhibition de l'ovulation, car les micros progestatifs agissent par la coagulation de la glaire cervicale, provoquent l'atrophie de l'endomètre, et diminuent le péristaltisme tubaire mais respectent l'ovulation.

En revanche, la relation entre GEU et pilule combinée oestroprogestative n'a jamais été observée (58).

Nos résultats sont supérieurs à ceux de la littérature avec 45 % de risque de survenue de GEU chez les patientes sous pilule dont le type n'.

❖ **Le dispositif intra-utérin :**

La mise en cause du DIU dans la genèse de GEU, semblerait s'expliquer par sa capacité de mieux prévenir les GIU que les GEU 99,5% versus 95% (34, 59,60). Le stérilet semble avoir un rôle propre sur la survenue de GEU, d'une part, par l'intermédiaire d'une inflammation persistante ou des infections pelviennes asymptomatiques ; d'autre part, le stérilet à la progestérone augmente le risque relatif de GEU en comparaison avec d'autres stérilets (34, 58). En effet le risque de GEU chez les patientes porteuses d'un DIU est 10 fois supérieur à celui des patientes sans contraception (58).

Dans notre série aucune de nos patientes n'a utilisé le DIU.

5.7. Infertilité antérieure et procréation médicalement assistée (PMA) :

Les femmes ayant des ATCD d'infertilité ont un risque plus élevé de GEU que les autres. Les liens entre l'infertilité et la GEU sont complexes puisque la GEU est à la fois cause et conséquence d'infertilité. Or, il est difficile de séparer l'effet des traitements de l'infertilité, notamment l'induction de l'ovulation et celui de l'infertilité elle-même (34)

Dans notre série, on n'a pas noté de cas d'infertilité ou ayant bénéficié d'une procréation médicalement assistée.

Tableau N°10 : Fréquence d'infertilité chez les patientes traitées pour GEU par MTX selon la littérature :

AUTEUR	Lieu et période d'étude	ATCD d'infertilité
TAEJONG et al (22)	2013-2015 (Corée)	4.35%
NAZAC et al (33)	1992-1999 (France)	30%
Akdag Cirik et al (36)	2010-2013 (Turquie)	11.9%
BENIFLA et al(37)	1988 (France)	20%
ALLy et al (36)	2006-2007 (Turquie)	44%
Notre série	2009-2017 (Maroc)	0%

5.8. Stérilisation tubaire :

La stérilisation tubaire est un facteur de risque évident de la GEU (63). Les mécanismes de la stérilisation tubaire sont multiples :

- Obstruction tubaire incomplète proximale ou distale.
- Reperméabilisation spontanée tubaire déformant la lumière tubaire.
- Fistule tub-péritonéale.
- Sactosalpinx.

Nos patientes n'avaient pas bénéficié de stérilisation tubaire.

5.9. Fécondation in vitro :

La première implantation réussie après FIV et transfert d'embryon in- vitro a eu lieu en 1976, il s'agissait d'une GEU(63). Pour autant, il n'a jamais été démontré que la FIV constituait un facteur de risque de GEU.

Néanmoins, les GEU sur FIV sont fréquentes chez les patientes pour lesquelles, l'indication de la FIV est liée à une pathologie tubaire. De même il est noté une fréquence plus élevée des GEU sur FIV chez des patientes ayant une progestéronémie élevée au moment de la réimplantation (63).

Dans notre étude, aucun cas de FIV n'a été relevé.

II. Etude Clinique :

Les symptômes cliniques évoquant une GEU ne sont pas toujours typiques, allant de la forme pauci-symptomatique fréquemment rencontrée chez les cas traités par MTX, à la forme habituelle comportant la triade classique, retard des règles, algies abdomino-pelviennes et métrorragies, jusqu'au tableau de l'état de choc. De ce fait, la GEU doit être évoquée chez toute femme en activité génitale présentant des signes d'appel.

A. Signes fonctionnels :

1. Algie abdomino-pelvienne :

Présente dans plus de 90 % des cas, il s'agit, contrairement à la douleur de la fausse couche qui est médiane, d'une douleur latéralisée, qui peut parfois être totalement absente (12).

Dans notre série ce symptôme était présent chez 90% des cas.

2. Aménorrhée :

Elle se rencontre dans 70 % des cas. Elle n'est parfois pas reconnue par la patiente. En effet, les métrorragies peuvent être prises pour des règles (12).

Dans notre étude, l'aménorrhée était notée chez 80 % des cas,

3. Métrorragies :

Elles sont classiquement de couleur brune, sépia, peu abondante et récidivante et s'opposent ainsi à celles des fausses couches qui sont rouges et abondantes. Elles sont la conséquence d'une stimulation hormonale de l'endomètre décidualisé. Parfois, les saignements sont absents ou au contraire plus abondants, simulant une fausse couche(12).

Dans notre série les métrorragies ont été retrouvées chez 85 % des patientes et étaient de faible abondance.

4. Signes sympathiques de la grossesse :

Les signes sympathiques de grossesse sont inconstants et ne renseignent, en aucun cas, sur le siège de la gestation (64). Dans notre série ce signe était présent chez 35% de nos patientes.

La triade classique évocatrice de la GEU (aménorrhée + algie pelvienne + métrorragies) a été retrouvée chez 60% de nos patientes, et 10% étaient pauci-symptomatiques.

Le profil clinique des patientes traitées par MTX est généralement connu par son caractère pauci-symptomatique voire asymptomatique. Ceci est lié aux critères d'éligibilité du traitement médical.

Tableau N°11 : Fréquence des signes fonctionnels dans notre série et dans les séries de GEU traitées par MTX selon la littérature :

AUTEUR	Algie pelvienne (%)	Métrorragies (%)	Aménorrhée(%)	Triade (%)
AFSAR et al (24)	17%	50%	4.3%	4.3%
Karen et al (56)	20%	85%	100%	20%
Benifla et al (37)	60%	73%	100%	47%
Dinesh et al (44)	62.5%	68.75%	87.5%	62.5%
Sowter et al (65)	91%	88%	100%	82%
LEROUGE (11)	78.9%	84%	89%	78.9%
Notre série	90%	85%	80%	60%

5. Autres signes :

- Toute syncope, lipothymie ou malaise survenant chez une femme en âge de procréer doit faire systématiquement évoquer la grossesse extra utérine(12).
- Des épisodes de douleur de l'hypocondre droit dans les antécédents doivent être recherchés et feront évoquer un syndrome de Fitz-Hug-Curtis dû à la migration de chlamydia trachomatis dans le repli du péritoine rétro hépatique(12,66).
- Un ténesme évoque une hématocèle mais n'est pas spécifique de la GEU (12).
- L'expulsion vaginale de la caduque utérine est rare mais possible. Elle simule alors l'expulsion d'un sac intra utérin (fausse couche spontanée) et est source d'erreur diagnostique. Seul l'examen anatomopathologique permet de redresser le diagnostic (67).

B. Les signes généraux :

1. L'état hémodynamique :

Chez la femme jeune, la tachycardie précède la baisse de la tension artérielle qui, même en cas de rupture tubaire, est tardive. Ceci est un point essentiel, chez la femme en âge de procréer. Une hémorragie interne se traduit d'abord par une tachycardie avec une tension artérielle conservée. Une tension artérielle normale ne permet pas d'exclure un hémopéritoine (12).

Dans les pays développés l'état hémodynamique est le plus souvent satisfaisant car la plupart des GEU sont diagnostiquées avant la rupture tubaire (57). Ce qui est différent des constats des études des pays en voie de développement où le diagnostic est fait tardivement et les femmes sont souvent, admise dans un tableau de choc hémorragique.

Néanmoins, les patientes bénéficiant d'une prise en charge médicale ont un état hémodynamique stable, car il constitue l'un des critères essentiels d'éligibilité du traitement médical.

Dans notre série, toutes les patientes étaient stables sur le plan hémodynamique. Ceci est expliqué par le fait que le traitement médical n'a été réalisé que chez les patientes stables.

2. Etat des conjonctives :

Dans notre série toutes les patientes avaient des conjonctives normo colorées.

C. Les signes physiques :

1. L'examen abdominal :

Chez les patientes traitées médicalement l'examen clinique est généralement pauvre, trouvant souvent un abdomen souple et parfois une légère sensibilité abdominale.

Dans notre série, 55% des patientes avaient un abdomen souple, alors que 45% présentaient une sensibilité latéro-pelvienne dont 15% à droites et 30% à gauche. Aucun cas de contracture ou de défense abdominale n'a été noté.

2. L'examen gynécologique :

❖ **Examen au spéculum :**

Il confirme l'origine endo-utérine des saignements, montre un canal cervical fermé et élimine le diagnostic de fausse couche en cours(12).

Dans notre série On a noté la présence d'un saignement provenant de l'endocol dans 85% des cas. Le col était d'aspect gravide chez 95%.

❖ **Le toucher vaginal :**

Classiquement, il retrouve un utérus de taille plus petite que ne le suggérerait l'aménorrhée, une masse annexielle sensible (50 %) ou une douleur d'un cul-de-sac (90 % des cas). Le syndrome péritonéal inconstant comprend le fameux « cri du

Douglas »(12).

La présence d'une masse latéro-utérine, sensible, mal limitée est un élément important dans le diagnostic de la GEU mais n'est pas toujours évident à retrouver. Alors que l'empattement douloureux du cul de sac est souvent présent (63).

Dans notre série le col était fermé chez toutes les patientes. L'utérus était augmenté de taille dans 15% des cas, alors que la SLU a été retrouvée chez 65% de nos patientes dont :

- 50% à gauche
- 50% à droite

La masse latéro-utérine n'a pas été retrouvés chez nos patientes.

❖ <u>Le toucher rectal :</u>

Il peut montrer des culs de sac bombés et un cri de Douglas, qui est souvent présent si la GEU se présente à un stade tardif de rupture.

Dans notre série aucune patiente ne présentait ce signe.

III. Etude para-clinique :

Le couple d'examen : **b-hCG/échographie endovaginale** reste indispensable en cas de suspicion de GEU (73). Une méta-analyse a étudié l'évolution du diagnostic et de la prise en charge des GEU entre 1990 et 2004. L'association b-hCG et échographie endo-vaginale permet un diagnostic précoce et évite fréquemment le recours à la cœlioscopie diagnostique, elle permet aussi de détecter une GEU avec une sensibilité de 97 % et une spécificité de 95 % (74).

A. Les marqueurs biologiques :

1. B-HCG :

L'hCG est une hormone glycoprotéique produite par le blastocyste avant l'implantation. Elle est composée de deux sous-unités alpha et bêta. La sous-unité alpha a une structure identique à celle des sous-unités de luteinizing hormone (LH), follicule stimulating hormone (FSH) et thyroid stimulating hormone (TSH). La sous-unité bêta est spécifique de chaque hormone. Le taux sérique d'hCG atteint sa valeur maximale entre huit et dix semaines de grossesse puis décroît. L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-hCG permet de dépister et de quantifier l'hCG dans le plasma dès le huitième jour post ovulatoire, soit dès le 22ème jour du cycle, donc avant le retard de règles. Mais la valeur absolue d'hCG ne renseigne ni sur le siège ni sur le terme de la grossesse(12).

Il existe trois standards de référence pour le dosage des b-hCG, il existe également plusieurs anticorps monoclonaux utilisés pour le dosage. Ceci explique pourquoi seuls les taux de b-hCG issus d'un même laboratoire peuvent être comparés.

Le dosage qualitatif est le seul examen qui, négatif, permet d'exclure le diagnostic de grossesse. Tandis qu'un dosage quantitatif unique ne permet pas de diagnostiquer le siège d'une grossesse. Des taux de 10 à plus de 100 000 UI/L sont observés dans les GEU (12).

a. La cinétique de b-hCG :

La cinétique de b-hCG a un intérêt diagnostique, le temps de doublement des b-hCG est de 48 heures dans la plupart des GIU évolutives, mais 20,8 % des GEU ont un taux de doublement normal et 8 % des GEU ont une cinétique des b-hCG compatible avec une FCS. Au total, le profil des b-hCG mime la cinétique d'une GIU évolutive et d'une FCS dans presque 29 % des cas (75). De plus, 15 % des GIU évolutives ont une augmentation de moins de 66 % après 48 heures (76). À j4, une diminution de plus de 50 % des b-hCG rend la FCS très probable. Une élévation de plus de 50 % des b-hCG rend la GIU possible enfin une diminution de moins de 50 % ou une élévation de moins de 50 % rend le diagnostic de GEU plus probable. Le ratio d'hCG (hCG à 48 heures/hCG à 0 heure) est significativement plus élevé dans les GIU évolutives (77).

b. Le Seuil de discrimination :

L'utilisation du seuil de discrimination a été proposée pour la première fois par Nicholas Kadar en 1981 (46). Le seuil de discrimination est défini comme la valeur d'hCG la plus faible au-delà de laquelle un sac endo-utérin peut toujours être visualisé en échographie endo-vaginale. En théorie, dans une grossesse normalement évolutive, le seuil de visibilité du sac gestationnel est de 1000 UI/L et le seuil de visibilité de l'embryon de 3000 UI/L, grâce à l'amélioration de la résolution des échographes et à l'utilisation de sonde endo-vaginale. (54, 101)

En cas de grossesse de localisation indéterminée à l'échographie endovaginale, le CNGOF recommande d'utiliser un seuil des hCG sériques à au moins 3 510 UI/l au-

dessus duquel une grossesse intra-utérine évolutive peut être exclue (grade C). En cas de hCG < 2 000 UI/l, il est recommandé un seuil d'augmentation des hCG au contrôle à 48 heures ≤ 15 % pour écarter une grossesse intra-utérine évolutive (grade B) (196)

c. Valeur de b-hCG et risque de rupture tubaire :

Il est aujourd'hui démontré que le risque de rupture tubaire n'est pas proportionnel au taux de b-hCG. Dans une série de 693 GEU, la distribution des valeurs de b-hCG est la même dans le groupe des GEU rompues (n = 234) que dans celle des GEU non rompues (n = 459) et 11 % des femmes qui ont une GEU rompue ont un taux de b-hCG inférieur à 100 UI/l (78). Une GEU rompue peut être observée avec des taux d'hCG allant de 10 à 189 720 UI/l (79). Cette notion doit être toujours présente à l'esprit des médecins et toutes les patientes candidates au traitement médical ou à l'abstention doivent recevoir une information sur les symptômes de la rupture tubaire et sur la conduite à tenir dans cette situation. Les femmes qui ont une GEU ne peuvent être considérées comme guéries qu'une fois les b-hCG négativées. Elles devront donc impérativement être suivies jusqu'à négativation des b-hCG. Latchaw et al ont étudié 738 femmes présentant une GEU et ont relevé deux facteurs de risque significatifs de rupture tubaire : un taux de b-hCG > 5 000 et un antécédent de GEU (80).

Au total le dosage du βHCG plasmatique permet : (81)

- Le diagnostic de sécrétion trophoblastique.
- De déterminer l'évolution de la grossesse grâce aux dosages successifs.
- De vérifier après traitement de GEU, l'éventuelle existence d'une rétention trophoblastique.

Dans notre série, un dosage quantitatif des β-HCG a été réalisé chez toutes nos patientes revenant positif. Les taux extrêmes ont varié de 50 à 8920 UI/L, 65% des cas avaient un taux de b-HCG inférieur à 1000 UI/L, une patiente avait un taux de b-HCG à 8920 UI/L (> 5000) traitée avec succès.

Tableau N°12 : Pourcentage des GEU en fonction du taux initial des β HCG plasmatiques

	Taux de b-hCG < 1000 UI/L	Taux de b-hCG 1000-3000 UI/L	Taux de b-hCG 3000-5000 UI/L	Taux de b-HCG >5000
Notre série	65 %	25%	5%	5%

2. <u>Dosage de la progestérone plasmatique</u> (9,82) :

La progestérone est secrétée pendant la grossesse par le corps jaune. Son taux, contrairement au taux d'hCG est stable pendant les huit à dix premières semaines de grossesse et sa demi-vie est courte. Le dosage de la progestéronémie est ainsi un marqueur de la vitalité de la grossesse mais ne permet pas sa localisation. Une concentration supérieure à 20 ng/mL est en faveur d'une GIU évolutive (spécificité à 40%, sensibilité à 95 %). À l'inverse, une concentration inférieure à 5 ng/mL indique une grossesse non évolutive (spécificité à 97 %, sensibilité à 60 %) mais ne permet pas de différencier au sein des grossesses non viables les GEU des fausses couches spontanées.

De plus, 2,6 % des GEU ont une concentration supérieure à 20 ng/mL. Il est donc actuellement impossible de proposer un seuil qui mette la patiente à l'abri d'une erreur de diagnostic et cela implique un suivi attentif, quel que soit le taux de

progestérone, si le risque de GEU est élevé.

Si la progestéronémie permet d'évaluer en un seul dosage la viabilité de la grossesse, elle n'apparaît pas de grande importance dans la surveillance postopératoire des GEU et ne peut pas remplacer le dosage de β-hCG.

Son dosage est actuellement utilisé dans des scores permettant de guider le choix thérapeutique afin de sélectionner les patientes relevant d'un traitement médical ou chirurgical.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de ce dosage.

3. Autres marqueurs :

Les dosages de βHCG plasmatique et de progestéronémie ne permettent pas de distinguer une GEU d'une GIU abortive.

Ainsi, il a été recherché des marqueurs spécifiques de l'implantation ectopique :

- Substances sécrétées par la trompe.
- Substances sécrétées par le trophoblaste ectopique.
- Substances traduisant l'absence d'implantation endométriale.

3.1. La Créatine Kinase (CK) (12) :

La Créatine Kinase est un marqueur d'altération des cellules musculaires, lorsque la GEU est de localisation tubaire, l'invasion trophoblastique est responsable de lésion de la structure musculaire lisse tubaire et de la libération de CK dans le sang circulant.

Plusieurs études ont recherché la valeur prédictive du taux de créatinine kinase pour le diagnostic de GEU, mais aucune étude n'a eu pour objet de valider un seuil prédéfini.

Actuellement en dehors de protocoles de recherche, ce dosage n'a pas sa place dans le cadre du diagnostic de GEU.

3.2. La rénine plasmatique (12) :

Les ovaires sont le principal lieu de production extrarénale de rénine. La rénine active s'élève dès le milieu de la phase lutéale et reste stable durant les neuves premières semaines. Son taux est significativement plus bas dans les GEU par rapport aux GIU évolutives et aux FCS. Par ailleurs, la valeur prédictive positive de l'association rénine-β hCG plasmatique est de 75 %, au lieu de 42 % pour β-hCG seul.

Enfin, une valeur de rénine active supérieure à 33 pg/ml semble être capable d'exclure le risque de GEU. Toutefois, une étude prospective est nécessaire pour vérifier l'intérêt de ses dosages.

3.3. Le vascular endothelial growth factor (12):

Le vascular endothélial growth factor (VEGF) est un facteur angiogénique impliqué dans l'implantation et la placentation. L'expression du VEGF est conditionnée par l'état local d'hypoxie. Cet état est supposé dans les situations de grossesses ectopiques.

Son dosage paraît prometteur dans la mesure où contrairement à la progestérone et à la β-HCG, le VEGF a un rôle au niveau du trophoblaste mais aussi de l'endomètre. Toutefois, des études prospectives doivent être réalisées pour bien étudier l'apport de ce dosage.

3.4. CA 125 : (84, 85,86)

Des travaux récents ont montré l'absence d'intérêt du dosage de CA 125 pour le diagnostic de GEU. Toutefois, il semblerait qu'une augmentation du taux de CA 125 en cas de GEU soit associée au caractère rompu de celle-ci. Cela reste cependant à confirmer.

3.5. La numération de la formule sanguine (NFS) :

Elle peut objectiver une anémie en cas d'hémorragie intra-péritonéale. Elle n'a aucune valeur diagnostique, mais pourrait être utile pour instaurer des mesures de réanimation et de transfusion (12).

Dans notre série, la NFS a été réalisée chez toutes nos patientes et ne révélant aucune anomalie.

3.6. Dosage de la fibronectine fœtale (FFN) :

Il paraît que la détection de la fibronectine fœtale dans les secrétions cervico-vaginales donne de médiocres sensibilité et spécificité en matière de GEU, ce qui limite son utilisation par la plupart des auteurs.

3.7. Dosage de l'α foeto-proteine (αFP) (83) :

Le dépistage de l'αFP est principalement utilisé pour l'identification des anomalies de la fermeture du tube neural et des anomalies chromosomiques fœtales, des études récentes ont montré qu'en absence de ces anomalies, une GEU doit être suspectée. Ainsi l'élévation de l'αFP peut aider à faire un diagnostic précoce de GEU et à améliorer par conséquence la prise en charge de cette affection.

Dans notre série les patientes ont bénéficié uniquement du dosage plasmatique de b-hCG et de la NFS.

B. L'échographie pelvienne :

Les progrès de l'imagerie avec notamment l'échographie endovaginale ont bouleversé l'approche diagnostique de la GEU, et ont permis un diagnostic de plus en plus précoce : les deux tiers des GEU sont actuellement diagnostiqués avant la rupture tubaire contre un quart seulement avant les années 1980(87).

1. L'échographie sus-pubienne :

La voie abdominale nécessite une vessie en réplétion, imposant une attente incompatible avec un diagnostic souvent réalisé dans le cadre de l'urgence.

Par ailleurs elle impose d'utiliser des sondes de faible fréquence qui ont une moins bonne résolution.

Il existe cependant quelques rares cas où l'échographie endovaginale est négative mais l'échographie abdominale positive (88). Cela peut être le cas si l'utérus est polymyomateux ou rétroversé. La réalisation d'une échographie abdominale et endovaginale augmente de 0 à 5 % la sensibilité du dépistage par rapport à l'échographie vaginale seule (89).

Dans notre étude, elle a été pratiquée chez toute les patientes.

2. L'échographie endovaginale :

L'échographie endovaginale (vessie vide) doit aujourd'hui être réalisée en première intention, c'est un examen de routine qui a révolutionné le diagnostic des grossesses anormales précoces (90). L'échographie endovaginale seule permet de localiser une grossesse précoce dans plus de 90 % des cas et une GEU dans 73,9 % des cas (93).

Dans notre série, l'échographie endovaginale a été réalisée en complément de la voie sus-pubienne chez toutes les patientes soit 100 % des cas.

3. Les signes échographiques :

3.1. Signes de présomption de grossesse :

a. Le corps jaune gravidique :

C'est un corps jaune typique et souvent volumineux, voire kystique. Dans tous les cas, il est souligné par un signal doppler intra ovarien à basse résistance annulaire en mode couleur. Des petits ovaires au repos, sans signe de présence d'un corps jaune rendent peu probable le diagnostic de grossesse. Il est décrit de façon quasi constante dans toutes les études, il ne présente par contre aucun caractère particulier selon le siège intra ou extra-utérin de la grossesse.

b. La décidualisation de l'endomètre :

Echographiquement, l'endomètre décidualisé est habituellement épais (10-15mm). Il est modérément hyperéchogène de façon diffuse, parfois seulement au niveau basal. Il présente volontiers de petites glandes kystiques déciduales qui ne doivent pas être prises pour des petites images ovulaires.

Inversement un endomètre absent, atrophique ou un endomètre hypoéchogène de type prolifération ne sont pas en faveur d'une grossesse. Dans notre série aucun de ces signes n'a été précis, car souvent les comptes rendu sont rédigés dans des conditions urgentes.

3.2. Les signes orientateurs d'une GEU :

La non visualisation d'une grossesse intra-utérine, évolutive ou non évolutive, nécessite une étude soigneuse des annexes par voie vaginale, éventuellement complétée par le doppler.

3.2.1. Les signes directs : masse annexielle :

a. Œuf extra-utérin :

L'œuf embryonné vivant (20 % des cas) en dehors de l'utérus constitue d'évidence fiable à 100 %. Il peut s'agir parfois d'un sac contenant une vésicule vitelline ou un embryon sans activité cardiaque (AC) (92,93). Plus fréquemment on retrouve l'aspect « d'anneau tubaire » retrouvé dans 40 à 70 % des cas : sac vide hypo ou anéchogène au centre entouré d'une réaction trophoblastique périphérique en anneau hyperéchogène (93).

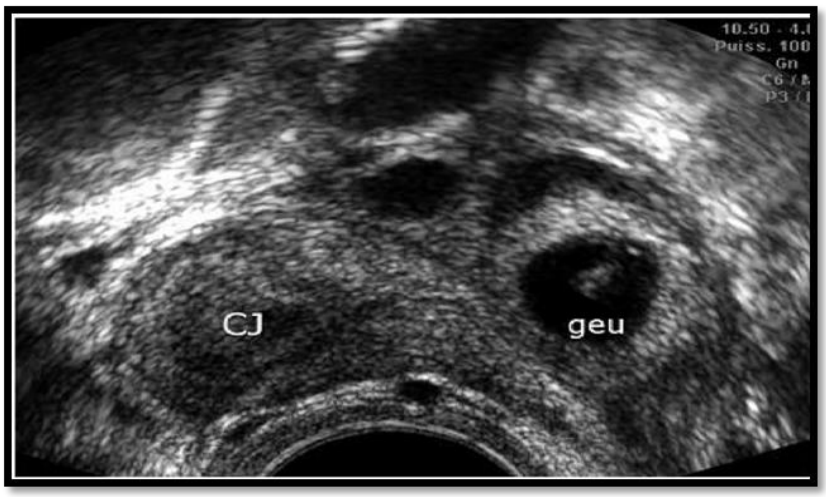


Figure N°5 : Grossesse ampullaire embryonnée au contact de l'ovaire contenant le corps jaune (CJ) (92)

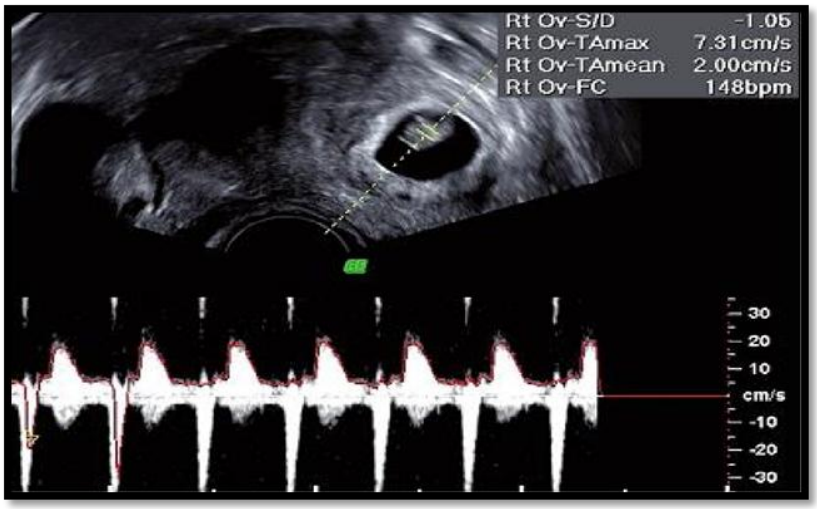


Figure N°6 : GEU de 7 SA avec embryon de 10 mm et activité cardiaque (92)

Le signal Doppler autour de la GEU traduit l'hypervascularisation de la paroi tubaire au contact de l'œuf mais ce développement vasculaire est assez variable et pourrait constituer un élément pronostique qui renseigne sur le risque hémorragique d'une éventuelle rupture tubaire. Le flux est souvent intense avec des vitesses élevées et des résistances très basses (92).

b. Hématosalpinx :

C'est une trompe dilatée par un gros caillot et quelques débris ovulaires, image hétérogène, d'autant plus échogène et hétérogène qu'elle est récente. Qui devient en quelques jours finement échogène et plus homogène.

Cette image est dans l'axe de la trompe. Le doppler peut certes retrouver une hypervascularisation mais celle-ci n'est réellement évocatrice que si elle entoure un petit sac trophoblastique.

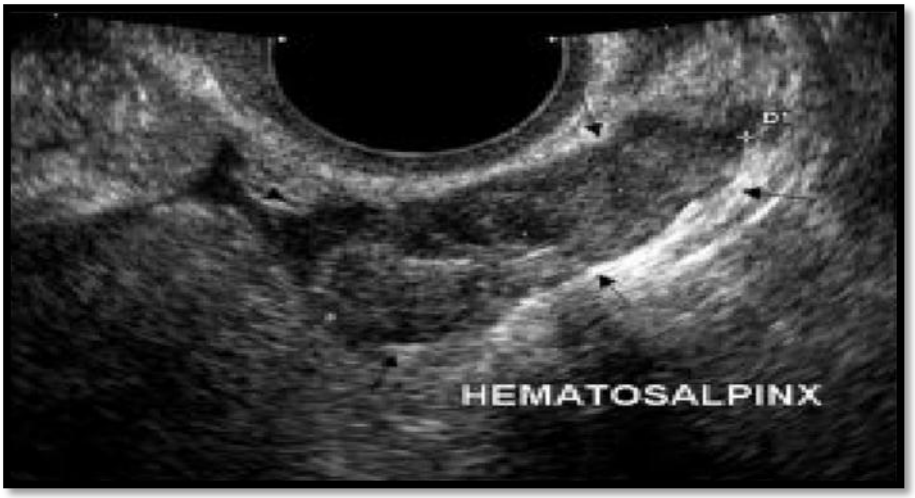


Figure N°7 : image d'un Hématosalpinx de 5x2 cm :

c. Hématocèle :

C'est une image échogène, hétérogène complexe, située dans le cul-de-sac de Douglas. Elle correspond à un amas de caillots associé à un sac gestationnel et à des adhérences (94). Elle peut être prise à tort pour un pelvis inflammatoire ou une endométriose(12).

d. Caractère dynamique de l'échographie :

Le caractère dynamique de l'examen échographique est particulièrement important, l'échographiste doit rechercher la présence ou l'absence de sensations douloureuses de la patiente, en effet la sonde endovaginale est placée dans le cul-de-sac vaginal latéral et se trouve en contact avec la trompe. La mobilisation de la sonde vaginale entraîne la mobilisation de l'annexe et de la trompe, il faut s'attacher à rechercher une douleur qui sera, bien sûr, évocatrice de GEU(12).

3.2.2. Les signes indirects :

a. La vacuité utérine :

Dans une grossesse intra-utérine, l'échographie endovaginale permet l'identification d'un sac gestationnel intra-utérin, avec près de huit jours d'avance par rapport à la voie abdominale (95). Même si un sac gestationnel est normalement visible dès 5 SA révolues, la visibilité du sac ne doit pas reposer sur le calcul du terme mais sur les corrélations avec le taux de b-hCG. En théorie, dans une grossesse normalement évolutive, le seuil de visibilité du sac gestationnel est de 1 000 UI/l et le seuil de visibilité de l'embryon de 3 000 UI/l(96).

L'endomètre présente parfois un aspect plus spécifique en cas de GEU : structure dite « en trois couches » hyperéchogènes correspondant à la ligne cavitaire centrale et aux deux couches basales séparées par deux bandes moins échogènes péricavitaires. Mais l'image est inconstante et la prudence s'impose toujours car le diagnostic de GEU ne peut reposer sur l'aspect morphologique de l'endomètre qui est trop variable(97).

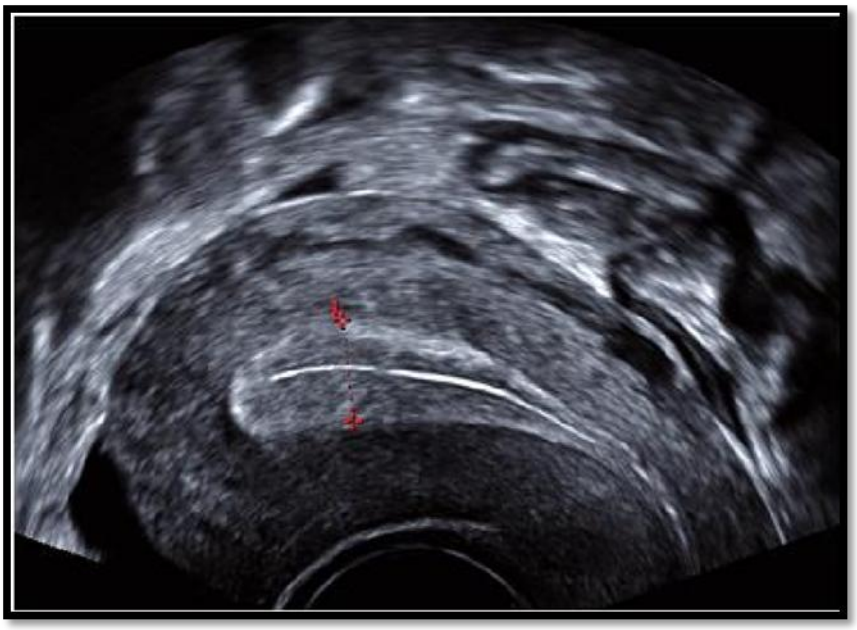


Figure N°8 : Endomètre décidualisé en « trois couches » (97) :

L'absence de sac gestationnel peut être expliquée en cas d'obésité ou de rétroversion utérine. La présence d'un sac gestationnel intra-utérin permet a priori d'exclure le diagnostic de GEU mais deux pièges sont à éviter :

- **les grossesses hétérotopiques** : les cas spontanés sont rares (1/3 000 à 1/10 000). En revanche ce diagnostic doit être systématiquement évoqué en cas de grossesse après FIV (1 %) ;
- **le pseudo sac gestationnel** : c'est une image anéchogène de quelques millimètres de diamètre, hypotonique. Le pseudo sac est toujours médiocavitaire. Tandis que le sac gestationnel, implanté sous la muqueuse, est plutôt excentré. Le pseudo sac n'est pas entouré d'une couronne trophoblastique, et ne contient pas de vésicule vitelline. Ces fausses images sont liées à la décidualisation de l'endomètre et à l'hémorragie endocavitaire.

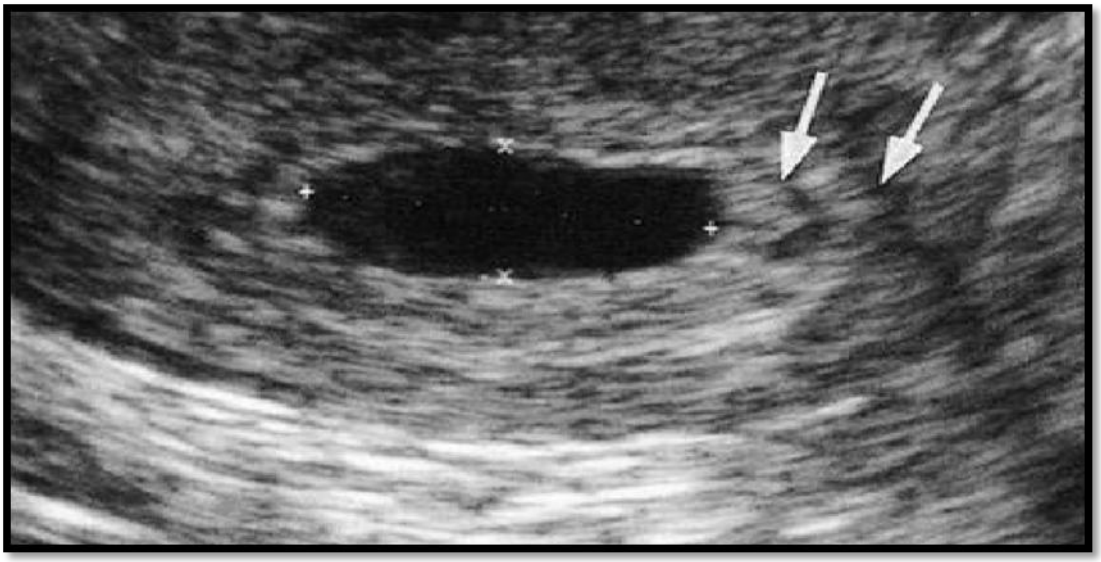


Figure N°9 : Œuf clair intra-utérin avec une double couronne, trophoblastique et endométriale (97)

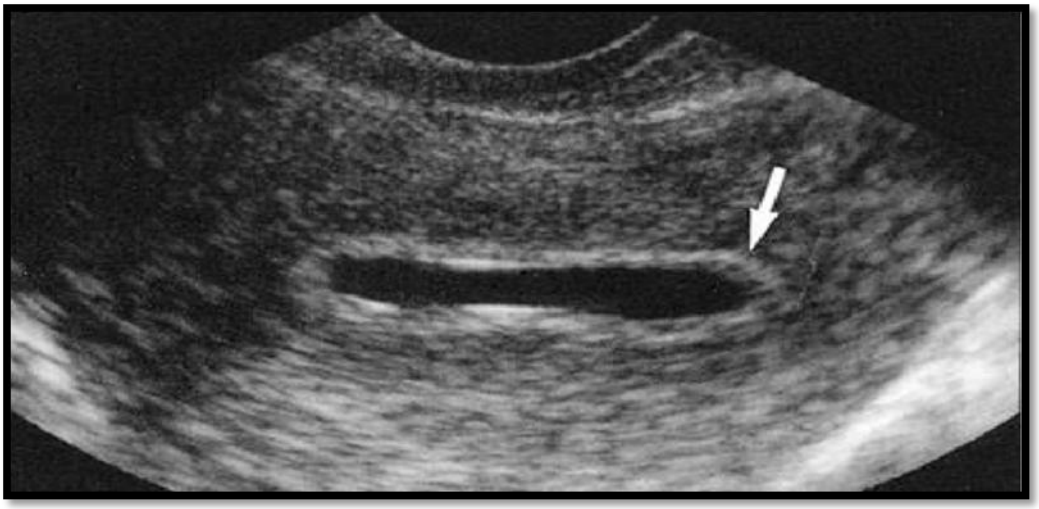


Figure N°10 : Pseudo sac avec une seule « couronne » formée d'endomètre (97)

Le diagnostic de GEU ne peut pas être uniquement posé sur un aspect de pseudo sac échographique. En effet, il n'est pas possible de différencier échographiquement un pseudo sac dans le cadre d'une GEU d'une fausse couche très précoce(98).

b. L'hémopéritoine :

L'absence de liquide dans le cul de sac de Douglas ne peut en aucun cas exclure le diagnostic de GEU. La présence d'une lame liquidienne pelvienne est retrouvée dans 65% des GEU environ, mais elle n'est pas spécifique, visible également dans 25% des grossesses intra-utérines et dans d'autres tableaux algiques pelviens : rupture d'un kyste fonctionnel, torsion d'annexe …

En revanche, l'aspect finement échogène de l'épanchement en haute fréquence, témoignant de son caractère hématique, est évocateur d'une GEU, de même que son abondance inhabituelle remontant dans les gouttières pariéto-coliques et parfois à l'étage sus-mésocolique.

En cas de GEU avérée, l'existence d'un épanchement n'est pas suffisante pour porter le diagnostic de rupture tubaire. En effet en cas d'avortement tubo-abdominal, l'écoulement sanglant d'origine pavillonnaire est responsable d'un épanchement péritonéal. Dans la série de Bosteels et al (99), ce sont 94 % des GEU non rompues qui ont un épanchement péritonéal, en revanche l'absence d'hémopéritoine exclut la rupture tubaire(99).

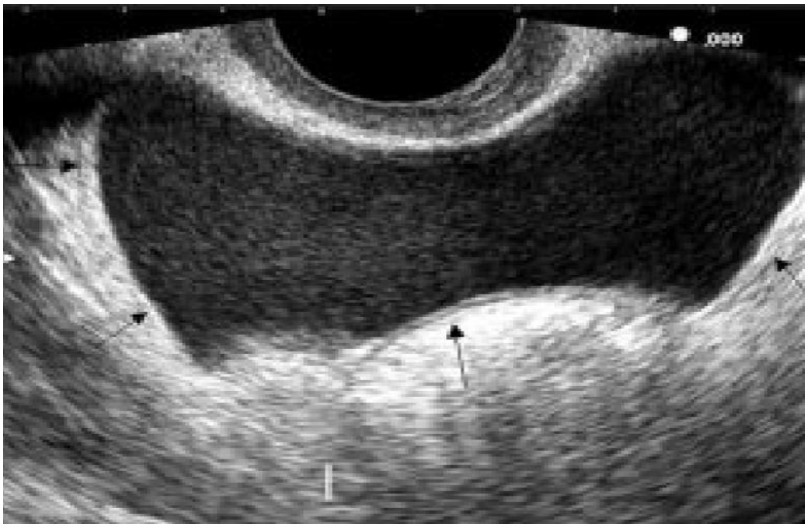


Figure N°11 : Epanchement du douglas (97)

3.2.3. Limites de l'échographie :

Plusieurs études (82, 100) ont montré qu'en cas de suspicion clinique de GEU, 8 à 28 % des patientes qui ont une échographie « normale », ont une GEU. Une échographie « normale » ne permet pas d'exclure le diagnostic de GEU. En cas de suspicion clinique de GEU avec b-hCG positif, il conviendra donc de répéter les échographies. L'échographie doit être interprétée en tenant compte du taux de b-hCG.

Dans notre série, l'échographie endovaginale couplée à l'échographie sus-pubienne a été pratiquée chez toutes les patientes. Nos résultats corroborent ceux de la littérature dans la mesure où les signes les plus fréquemment retrouvés sont la masse latéro-utérine, la vacuité utérine et l'épanchement péritonéal. Tandis que dans notre étude, aucun aspect de sac gestationnel avec AC positive n'a été rapporté, car la présence d'une activité cardiaque positive est une contre-indication à l'administration du traitement médical dans notre série.

Tableau N°13 : Données échographiques de la GEU traitées par MTX selon la littérature :

Auteur	Vacuité utérine(%)	Pseudo sac gestationnel(%)	MLU (%)	AC (%)	Epanchement péritonéal(%)	Taille moyenne de l'ILU (mm)
Erdem et al (21)	85.5%	15.5%	-	13.8%	43.1%	-
Jurovic et al (20)	-	55%	45%	-	14.6%	11.4
Lipscomb et al (30)	-	-	77%	13%	33%	5.6
Altan et al (21)	70%	30%	19%	5%	57%	23
Notre série	100%	-	100%	0%	45%	25 mm

La taille moyenne de l'ILU varie d'une étude à une autre en fonction des critères d'inclusion. Dans notre série ont été traitées par MTX les patientes qui avaient une ILU de 4cm ou moins, avec une taille moyenne de 25mm qui est inférieur à celle rapportée par Lipscomb (30).

C. Le couple β-HCG et échographie :

La confrontation du dosage des β-hCG et de l'échographie reste indispensable en cas de suspicion de GEU. En effet, l'association β-hCG et échographie endovaginale permet un diagnostic précoce et évite fréquemment le recours à la cœlioscopie diagnostique. Il permet de détecter une GEU avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 95 % (12).

Le dosage quantitatif ponctuel de l'hCG plasmatique est utilisé comme valeur seuil pour la localisation de la grossesse en association à l'échographie. Une valeur seuil correspond à la concentration en hCG au-delà de laquelle une grossesse intra-utérine doit être identifiée par l'échographie endovaginale (101). Cette valeur seuil a été longtemps un sujet de débat entre les auteurs.

En théorie, dans une grossesse normalement évolutive, le seuil de visibilité du sac gestationnel est de 1000 UI/L et le seuil de visibilité de l'embryon de 3000 UI/L. En revanche le seuil est plus élevé si l'on veut éliminer une GIU non évolutive, il est alors de 1500 UI/L s'il existe un épanchement pelvien ou une masse annexielle et de 2000 UI/L s'il n'y a pas d'anomalies échographiques (54,102) :

- Au-delà de ces seuils, la non visibilité d'un sac gestationnel fait porter le diagnostic de GEU ;
- En dessous de ce seuil, l'échographie est peu informative. Le dosage de βhCG devra être répété toutes les 48 heures. La confrontation de la cinétique des β-hCG et de l'échographie reste indispensable.

Ce seuil de « visibilité » doit être porté à 2 500 UI/L par voie abdominale (103).

D. La culdocentèse :

Classiquement, la ponction du Douglas était réalisée pour diagnostiquer un hémopéritoine. À l'heure actuelle, cette indication est désuète. En effet, dans cette indication, la sensibilité de l'échographie est supérieure à celle de la culdocentèse. De plus la culdocentèse réalisée à l'aveugle entraîne un risque de lésion des anses digestives ou de ponction vasculaire. Afin de limiter ses risques celle-ci doit aujourd'hui être réalisée sous échographie.

La culdocentèse a deux intérêts :

- Vérifier la nature d'un épanchement du Douglas, afin de différencier les épanchements citrins ou clairs, des épanchements sanglants (en cas d'hémopéritoine c'est le caractère incoagulable de l'épanchement qui évoquera la GEU).
- Calculer le ratio taux de b-hCG du liquide péritonéal/ taux de b-hCG sérique(12).

Dans notre étude aucune patiente n'a bénéficié de cet examen, son indication n'est pas désuète, ceci dit, comme c'est un examen invasif, on le réalise en cas de doute majeur, ou quand on ne dispose pas d'autres examens para-cliniques complémentaires et quand l'état hémodynamique de la patiente le requière.

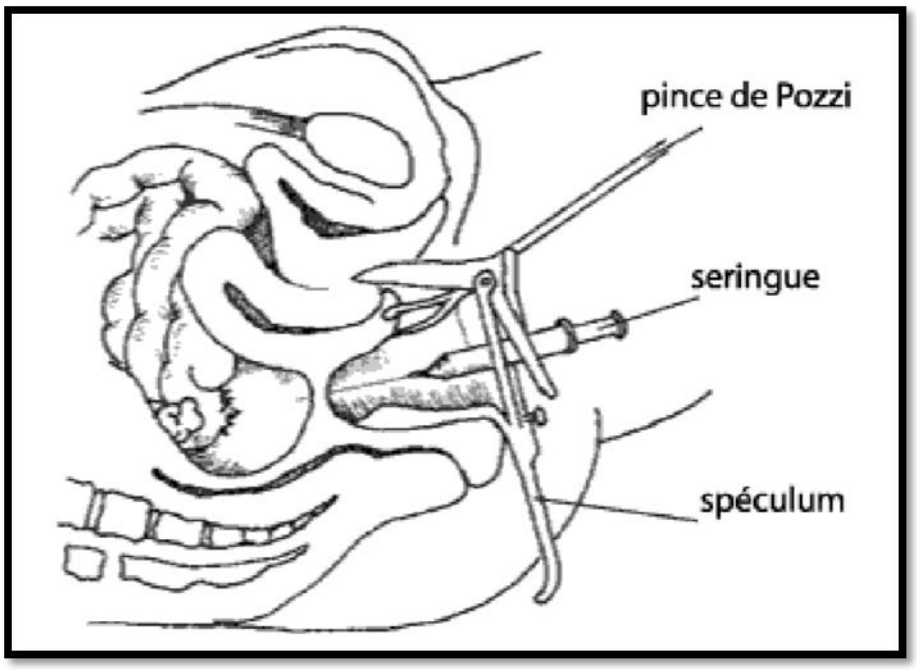


Figure 12 : la ponction diagnostique du cul de sac de Douglas

E. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Une équipe japonaise a étudié l'intérêt de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le diagnostic de GEU (9). Sur 18 cas, la sensibilité de l'IRM est de 80 % et la spécificité de 100 %. L'IRM permet de visualiser l'hématosalpinx. Selon les auteurs de cette étude, l'IRM est la seule technique qui puisse permettre de dater l'hématosalpinx. Par ailleurs, il peut exister un rehaussement de la paroi tubaire. Là encore, les résultats de cette technique ne peuvent justifier le surcoût qu'elle provoque.

En cas de difficultés diagnostiques, l'IRM pelvienne peut aider à confirmer le diagnostic de GEU, notamment en précisant sa localisation, et donc d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique des patientes. Elle serait intéressante pour les localisations atypiques des GEU, notamment la grossesse cornuale, interstitielle, cervicale et abdominale(84).

Aucune de nos patientes n'a bénéficié de cet examen.

IV. Le score de Fernandez et le score d'Elito :

Fernandez et al (104) ont proposé un score intégrant des éléments cliniques, biologiques et échographiques des patientes présentant une GEU dans le but de sélectionner des patientes pouvant bénéficier d'un traitement médical.

Ce score réalisé de manière prospective utilise six paramètres :

- l'âge gestationnel (plus il est jeune et plus la grossesse extra-utérine est active).
- la notion de douleurs pelviennes.
- la taille de l'hématosalpinx.
- le volume de l'hémopéritoine.
- le taux initial d'hCG.
- le taux initial de progestérone.

Chaque paramètre est coté de 1 à 3. Pour un score inférieur strictement à 13, un traitement médical peut être entrepris et le taux de succès est supérieur à 90% à condition que l'injection de méthotrexate soit in situ. Au-delà de ce chiffre, le taux d'échec est proche de 50%(105).

	1	2	3
Terme en jours d'aménorrhée	>49	49–42	≤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
Score : traitement médical pour un score inférieur à 13 ; traitement chirurgical pour un score supérieur ou égal à 13.			

Figure N° 13 : Score de Fernandez(106) :

Le score d'Elito est basé sur quatre critères cotés de 0 à 2 : taux de hCG, aspect de l'image (embryon vivant, sac, hématosalpinx), taille de la masse, doppler couleur (étendue du flux doppler couleur dans la masse et index de résistance). Dans une étude prospective sur 40 patientes traitées par une dose unique de méthotrexate, Elito a rapporté un taux global de succès de 75 % qui passe à 97 % en cas de score supérieur ou égal 5 (107).

Paramètres	Grade 0	1	2
β-hCG mUI/ml	> 5 000	1 500-5 000	< 1 500
Aspects de l'image	Embryon vivant	Sac gestationnel	Hématosalpinx
Taille de la masse (cm)	> 3-3,5	2,6-3	< 2,5
Doppler couleur	Haut risque*	Risque moyen**	Risque faible***

** Flux trophoblastique dans plus de deux tiers de la masse.*
*** Flux d'un tiers à deux tiers.*
**** Flux dans moins d'un tiers, absence de vascularisation autour de la masse, index de résistance > 0,5.*

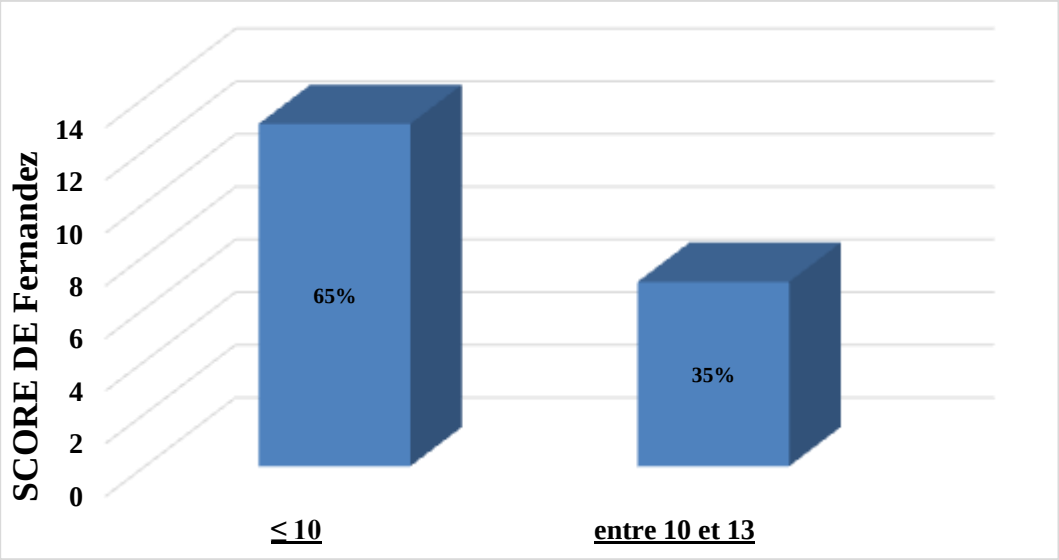
Figure N° 14 : Score d'Elito (107) :

Les scores de Fernandez et d'Elito ont l'intérêt d'avoir été évalué de manière prospective mais posent le problème de leur utilisation en pratique. En effet, la mesure en urgence de la progestéronémie n'est pas disponible partout et l'étude du doppler couleur reste subjective et sujette à des variations inter-observateurs, dépendantes du matériel et des réglages. De plus, ces scores sont le fruit d'étude unicentrique.

Dans notre série le score de Fernandez n'était pas calculable chez toutes nos patientes du fait de la non disponibilité du dosage de la progestéronémie en urgence d'où l'utilisation du score de Fernandez modifié c'est-à-dire sans dosage de la progestéronémie.

Le score de Fernandez simplifié sans progestéronémie recommandant le

traitement médical s'il est inférieur à 10 (198). Il a été calculé chez les 20 patientes, et a varié entre 7 et 12 points, on note aussi que 65% des patientes avaient un score inférieur à 10.



Graph N°18 : Répartition des patientes dans notre série selon le score de Fernandez modifié :

V. Traitement :

A. Le traitement conservateur médical : du succès au vécu des patientes :

La grossesse extra-utérine, il y a un siècle, était considérée comme une fatalité. C'est LAWSON (108) en 1888 qui a été le premier auteur d'un nouveau concept : une intervention chirurgicale pouvait sauver la patiente et qui consistait en une salpingectomie. Depuis, le traitement de la GEU a évolué à travers le temps. En 1953, STROMME (63, 109) montrait que le traitement conservateur de la GEU était possible par laparotomie. Jusqu'en 1977, la laparotomie était la conclusion inévitable du diagnostic de la grossesse extra utérine. Le traitement conservateur cœlioscopique de la GEU a été proposé pour la première fois en 1977 par MANHES et BRUHAT(110) et depuis d'autres techniques, non plus chirurgicales mais médicales sont apparues.

Le traitement médical représente actuellement, une alternative très intéressante. En effet, dans certaines conditions précises, le taux des patientes présentant une GEU pouvant bénéficier d'une thérapeutique médicale peut atteindre 40% voire 50% (111). C'est en 1982 que Tanaka a rapporté le premier cas de traitement médical d'une grossesse interstitielle par MTX par voie systémique. Plus tard, Chotiner en 1985 et Ory en 1986 ont confirmé l'efficacité du MTX par voie intraveineuse. Puis en 1987, Feichtinger rapporte la possibilité du traitement de GEU par injection in situ du MTX. Depuis, d'autres substances sont utilisées notamment la Mifépristone et les prostaglandines dont les premiers essais ont été réalisés en cœlioscopie par injection intra-tubaire de prostaglandine.

Le dosage quantitatif des B-HCG, l'apport de l'échographie pelvienne et abdominale ainsi que la maîtrise de la fertilité par les patientes elles-mêmes, les amenant à consulter tôt, permettent dans la plupart des cas, de faire un diagnostic précoce en dehors de tout symptôme clinique. Dans un contexte non urgent, le

traitement médical s'il s'avère efficace devient séduisant. L'efficacité du traitement s'est naturellement définie comme l'absence de recours à une chirurgie secondaire.

Le traitement médical chez une patiente porteuse d'une GEU doit être soutenu par des arguments solides, qui doivent prendre en compte aussi bien les chances de réussite du traitement, que le confort et l'avenir obstétrical de la patiente(2).

B. Objectifs du traitement médical :

Le traitement de la GEU fait appel à des volets thérapeutiques multiples du moins invasif au plus invasif nous citerons :

- L'abstention thérapeutique
- Le traitement médical
- La cœlioscopie (conservatrice ou radicale)
- La laparotomie (conservatrice ou radicale)

Ces différentes modalités ont des objectifs communs :

- Préserver le pronostic vital.
- Traiter la GEU avant qu'elle ne provoque un hémopéritoine.
- Réduire au maximum la morbidité thérapeutique.
- Limiter le risque de récidive.
- Préserver la fertilité.
- En plus des buts sus-cités le traitement médical permet aussi d'éviter les risques liés à l'anesthésie et à la chirurgie, l'évitement de l'hospitalisation, et la réduction des coûts.

C. Les moyens thérapeutiques :

1. Le Méthotrexate :

Il s'agit de la première molécule prescrite dans le traitement non chirurgical de la GEU. Elle reste actuellement la plus utilisée. C'est un traitement qui peut être instauré en hospitalier ou en ambulatoire sous réserve d'une bonne observance.

- **Mode d'action** : Le MTX est un antagoniste de l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme nécessaire à la conversion de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Ceci inhibe la synthèse des bases purines empêchant ainsi la synthèse de l'ADN et inhibant la multiplication cellulaire.

En réalisant une étude immunohistochimique, Deloia a montré que le méthotrexate agissait peu sur le syncytiotrophoblaste qui produit l'hCG mais beaucoup sur les cellules du cytotrophoblastes qui sont en phase de synthèse (112). Ceci permet de comprendre pourquoi après une injection de MTX, il n'est pas observé de diminution rapide des hCG. Cette diminution est le plus souvent observée à partir du cinquième jour. Par ailleurs, lors de la grossesse, le nombre de cellules cytotrophoblastiques en phase S diminue quand le terme augmente. Le nombre de cellules cibles qui peuvent être atteintes par le MTX diminue donc quand le terme augmente. Ceci expliquerait la diminution de l'efficacité du MTX quand le terme augmente (112, 113).

- **Les protocoles thérapeutiques :** Trois schémas thérapeutiques sont possibles : traitement intramusculaire monodose, traitement intramusculaire multidoses et injection in situ.
- **Les effets secondaires (114) :** Les effets indésirables du MTX sont de 2 types :

- les effets indésirables liés à la dose : fréquents et s'expliquent par son action

sur les cellules à division rapide de l'organisme (effets indésirables digestifs, hématologiques, rénaux. . .).

- les effets indésirables non liés à la dose (pneumopathie interstitielle, photosensibilisation. . .)

La plupart des organes peuvent être touchés mais les effets les plus fréquemment rapportés sont :

- Hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie).
- Digestifs (mucites, nausées).
- Hépatiques (élévation des transaminases).
- Rénaux (insuffisance rénale).
- Cutanés (prurit, érythème, photosensibilisation).
- Respiratoires (pneumopathie interstitielle).

Des cas d'effets indésirables maternels graves avec mise en jeu du pronostic vital ou décès ont été rapportés après utilisation de MTX pour traitement de GEU (voir chapitre de surveillance).

Certains médicaments couramment prescrits (AINS, IPP, pénicillines, ciprofloxacine, triméthoprime.) peuvent diminuer l'élimination du MTX et augmenter sa toxicité. Il existe aussi d'autres interactions médicamenteuses plus rares qu'il conviendra de rechercher avant toute prescription de MTX, telle l'association avec le vaccin de la fièvre jaune (114).

- La prescription de MTX nécessite le respect des contre-indications qui sont :

- une thrombopénie inférieure à 100 000/mm3.
- une élévation des enzymes hépatiques.
- une créatininémie élevé.
- une anomalie de la crase sanguine.

C'est pourquoi le bilan pré-thérapeutique doit comprendre une numération de la formule sanguine avec compte plaquettaire, un bilan hépatique, une créatininémie et une crase sanguine.

2. MTX et Mifépristone :

La mifépristone (Mifégyne, Excelgyne) a une action antiglobale permettant d'arrêter le développement de la grossesse(115). La persistance de l'augmentation des taux d'hCG pendant 4 à 7 jours après l'injection du méthotrexate suggère, en revanche, une efficacité retardée du MTX (116). La combinaison de mifépristone et de méthotrexate pourrait induire une lyse plus rapide du trophoblaste qu'avec le méthotrexate seul, car son retard avant une efficacité optimale est de 48 heures seulement, permettant ainsi de réduire le risque d'événement grave notamment la rupture tubaire ou l'hémopéritoine(115).

La série non randomisée de Perdu (115) était la première étude à examiner la combinaison du méthotrexate et de la mifépristone pour la prise en charge médicale de la grossesse extra-utérine.

Il s'agit d'une étude non randomisée menée entre 1993 et 1996 incluant des patientes présentant une GEU répondant aux critères de prise en charge médicale, 84 patientes ont été réparties en 2 groupes : 30 cas ont reçu la combinaison de méthotrexate et de mifépristone et 54 ont reçu du méthotrexate seul dont douze avaient un taux d'hCG> 10 000 mUI / ml ou un embryon avec activité cardiaque et ont donc été exclus, le groupe témoin comprenait donc 42 patientes (115).

La dose administrée de mifépristone est de 600 mg car cette dose est la plus efficace dans l'interruption des grossesses intra-utérines ≤ 49 jours (115).

Dans le groupe méthotrexate seul, 11 patientes ont nécessité une chirurgie laparoscopique, et les taux d'hCG étaient significativement moins susceptibles de diminuer à J4 chez les patientes traitées par méthotrexate seul, soit un taux d'échec de

26% qui est nettement supérieur au taux d'échec dans le groupe des patientes traitées par l'association mifépristone-MTX, estimé à 3,3% (115).

Cette étude montre ainsi que l'association de mifépristone et de méthotrexate pourrait améliorer l'efficacité du traitement médical ambulatoire de la GEU.

Enfin, l'absence d'effets indésirables liés à la combinaison de mifépristone et de méthotrexate semble confirmer l'innocuité de la mifépristone, même associée au méthotrexate(115).

D'autres études ont conclu que l'adjonction de 600 mg de mifépristone au MTX intramusculaire n'augmenterait pas les chances de succès (57,117).

Dans notre étude toutes nos patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate seul, la mifépristone n'est pas disponible au Maroc.

3. Les prostaglandines :

Différentes molécules ont été utilisées, il est préférable d'éviter les prostaglandines E2 en raison de leurs effets systémiques, notamment cardiovasculaires. Les prostaglandines F2α ou leur dérivé 15-méthylé sont préférés en raison de leur dégradation plus lente, d'où une action plus prolongée. Ces molécules agissent à la fois localement par action vasoconstrictrice et par effet antigonadotrope sur le corps jaune. D'autres mécanismes comme une action directe sur le trophoblaste et sur le site d'implantation pourraient être également en cause(118).

Le misoprostol a des effets majeurs sur la contractilité myométriale et la maturation cervicale qui conduisent à l'induction du travail et à l'avortement. À ce jour, il n'y a pas de rapport dans la littérature anglaise concernant l'utilisation du misoprostol dans la grossesse ectopique, cependant, pour prévenir une hémorragie grave, l'injection de prostaglandine suite à l'évacuation de la grossesse ectopique a été décrite sans complication majeure par Spitzer en Australie (119) qui rapporte 3 cas de

GEU cervicale traités avec succès par prostaglandine. Mendilcioglu(120) rapporte aussi un cas de GEU traité avec succès par 400 ug de misoprostol en intra-cervical, répétée 24h après la 1ère dose, avec survenu de l'avortement spontané après 32heures et négativation du taux de b-HCG après six semaines.

4. Le glucose hyperosmolaire :

Il convient d'utiliser une solution glucosée à 50 %. Les auteurs qui font état de l'utilisation de cette solution ont injecté la solution localement soit par cœlioscopie, soit par voie transvaginale sous échographie (121, 122). Cette solution hyperosmolaire agit par action cytotoxique sur l'épithélium tubaire et le trophoblaste et constitue une alternative lors de contre-indications aux molécules précédentes. L'efficacité de cette molécule est de 80%(123).

Dans ce sens nous rapportons la série de Knut et al (124) qui a mené une étude à propos de 80 patientes présentant une GEU traitée par le glucose hyperosmolaire, qui ont été randomisées, 39 dans le groupe d'échographie et 41 dans le groupe laparoscopie.

Dans le groupe de l'échographie, les patientes ont été traitées par un expert en échographie, alors que les injections par laparoscopie ont été réalisées par plusieurs collègues.

Vingt-neuf (74,4%) patientes ont été traitées avec succès dans le groupe échographie en une seule injection, comparativement à 21 (51,2%) dans le groupe laparoscopie, et 8 femmes du groupe de l'échographie ont reçu une deuxième injection de glucose en raison d'une hausse de l'hCG, ce qui a porté le taux de succès dans ce groupe à 82,1% (32 femmes sur 39).

Six patients du groupe laparoscopie n'ont pas été injectés en raison de difficultés techniques au cours de l'opération, et le taux de réussite pour les patients injectés était de 60% (21 femmes sur 35). Le taux de réussite global était de 66,3%.

On conclut ainsi que l'injection locale de glucose hyperosmolaire guidée par échographie transvaginale par un chercheur qualifié est un traitement efficace pour la grossesse extra-utérine avec un taux de succès estimé à 82%.

5. Le chlorure de potassium :

L'intérêt de cette substance est double : elle peut être injectée localement sous contrôle échographique et ne présente pas de toxicité pour l'embryon intra-utérin en cas de grossesse hétérotopique. Toutefois, son efficacité semble moins grande que les molécules précédentes. L'efficacité du chlorure de potassium est de 60 %(125).

L'utilisation réussie de chlorure de potassium injecté localement avec ou sans méthotrexate a été rapportée dans une étude américaine de Tulandi (9), série de Sept cas de grossesses interstitielles hétérotopiques traitées médicalement, L'activité cardiaque a été rencontrée chez tous les cas. Six patientes ont été traitées par injection échoguidée de 0,05 à 2,0 mEq de chlorure de potassium dans le cœur du fœtus ou dans le sac gestationnel. Une grossesse interstitielle hétérotopique a été traitée par une seule injection échoguidée d'une solution contenant 0,2 mEq de chlorure de potassium et 12,5 mg de méthotrexate (9).

Ces différentes molécules alternatives à la MTX sont dénuées d'effets secondaires graves et sont particulièrement indiquées en cas de grossesse hétérotopique ou en cas de stagnation des b-hCG après un traitement par MTX pour éviter des doses itératives de méthotrexate.

6. Actinomycine D :

C'est une substance qui bloque la transcription de l'ADN, elle a été proposée par Altaras, et n'a été utilisée que dans de rares cas et ne présente pas d'avantages évidents par rapport au MTX.

7. Anticorps monoclonaux anti-HCG :

Ils ont été utilisés dans un essai par FRYDMAN, ils produisent une décroissance rapide et complète des taux plasmatique de progestérone et œstradiol sans pour autant avoir une action suffisante sur le taux de βHCG (126).

D. Les indications du traitement médical de GEU :

Le traitement médical de la grossesse extra-utérine est devenu une entité thérapeutique si le diagnostic est fait précocement, sans recours à la cœlioscopie. Il a fait la preuve de son efficacité, aussi bien en termes de résolution de la GEU elle-même que de la fertilité ultérieure. Cette technique est reproductible, facile à utiliser par tous quand les règles d'inclusion, de doses et de suivis sont respectées (117).

Plusieurs auteurs ont proposé des arbres décisionnels pour le diagnostic précoce des GEU non rompues dans le but de sélectionner des patientes pouvant bénéficier d'un traitement médical. L'algorithme réalisé par Carson et Buster Ainsi que d'autres ont permis de classer les GEU en (10) :

- **Biologiquement non actif** : (B-HCG ≤1000, pg ≤5 ng/l évolution décroissante à 48h d'intervalle) où l'abstention thérapeutique aussi bien que le traitement médical peuvent être tentés.
- **A activité modérée** : (B hCG< 5 000 UI/l, pg 5 et 10 ng/ml) et elle peut être traitée de manière conservatrice médicale ou cœlioscopique.
- **A haute activité** : (hCG > 10 000 UI/l pg> 10 ng/ml) dont le traitement est chirurgical.

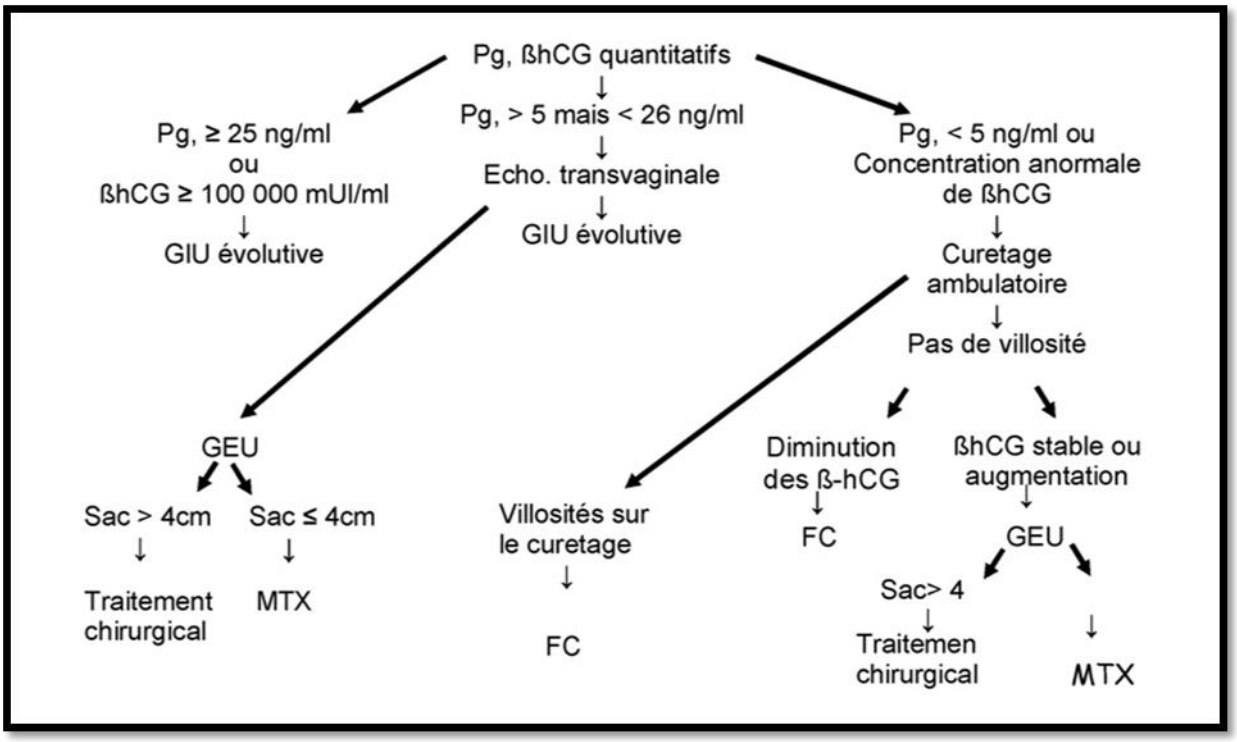


Figure N°15 : Algorithme décisionnel pour le diagnostic de GEU sans recourir à la cœlioscopie Selon Carson et Buster(Angleterre) (106) :

De sa part, Fernandez préconise l'utilisation d'un score préthérapeutique permettant de sélectionner les patientes pouvant bénéficier d'un traitement médical, celui-ci semble licite pour un score inférieur ou égal à 12. Toutefois, ce score pose le problème de son utilisation pratique (94,127).

1. <u>Indications de première intention :</u>

La GEU tubaire représente 93 % et constitue ainsi la localisation la plus fréquente des GEU, elle est localisée dans la trompe de Fallope et peut être localisée dans l'isthme (12 %), dans l'ampoule (70 %) ou dans le pavillon (11 %) (34).

Il existe actuellement 3 options thérapeutiques une fois le diagnostic de grossesse extra-utérine (GEU) tubaire posé : l'option chirurgicale, l'option médicamenteuse utilisant le méthotrexate et enfin, l'expectative.

Cette utilisation du méthotrexate n'entre pas dans les indications validées par

l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et pourtant cette pratique est largement répandue depuis la première publication de Tanaka en 1982 (107).

Comme la localisation tubaire est la plus fréquente des GEU, les indications du traitement médical seront celles des GEU tubaire, quant aux autres localisations, leur traitement sera discuté plutard.

Les critères validés utilisables pour décider d'un traitement par méthotrexate d'une GEU tubaire sont par ordre d'importance :

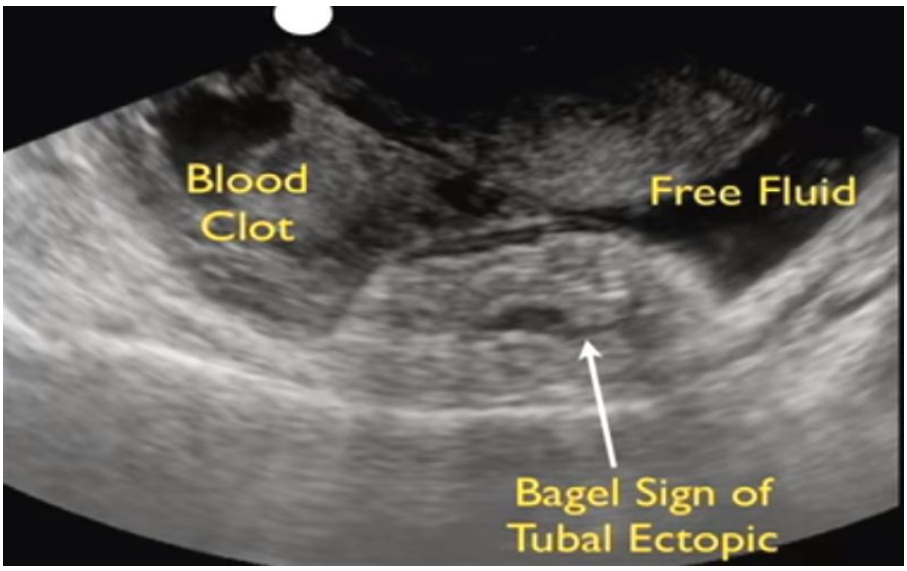


Figure N°16 : GEU tubaire sur échographie : bagel sign (128)

❖ <u>Selon les symptômes :</u>

Il n'y a pas d'étude permettant de définir des critères cliniques validés d'indication ou de contre-indication au traitement médical. Cependant, la présentation clinique de la GEU est, dans les études de référence, le critère majeur pour décider de traiter une patiente porteuse d'une GEU tubaire par méthotrexate (NP1). En effet, seules les patientes pauci-symptomatiques ou asymptomatiques peuvent bénéficier de ce traitement.

L'interrogatoire évalue la douleur spontanée et recherche les facteurs de risque de GEU. L'examen clinique inclut systématiquement la prise des constantes (pouls et tension artérielle) et la palpation abdominale à la recherche d'une défense.

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). (114)

❖ <u>Selon le taux de HCG :</u>

Le seuil pré-thérapeutique de b-HCG permettant une prise en charge médicale des GEU, varie selon les auteurs de 1000 à 5000 UI/L et peut aller jusqu'à 10 000 UI/L.

Dans l'étude rétrospective américaine de Lipscomb(30) à propos de 350 cas de GEU tubaire traitées par une injection IM de méthotrexate, le seul facteur pronostic ressortant de l'analyse multi-variée est le taux pré-thérapeutique de b-hCG. Ce taux est à 4019 UI/L dans le groupe « succès » contre 13 429 UI/L dans le groupe des « échecs ».

Dans le registre d'Auvergne en France(129) une étude menée sur 419 patientes traitées par méthotrexate, le taux pré-thérapeutique moyen de b-hCG est de 1675 UI/L. Le taux d'échec est de 16,5 % pour les patientes avec moins de 1300 UI/L versus 39,9 % pour les patientes dont le taux de hCG est supérieur ou égal à 1300 UI/L (p = 0,001).

Pour Menon (130) le cut-off est proposé à 5000 UI/L. Dilbaz à son tours, a mené(131) une étude en Turquie sur 58 patientes et le seuil de b-HCG était à 3000 UI/L. En Turquie toujours, Sagiv a mené une autre étude sur 238 cas de GEU traitées par MTX, et retrouve un taux de succès de 88 % lorsque le taux de b-hCG initial est à moins de 1000 UI/L, 71 % quand le taux est entre 1000 et 2000 UI/L et seulement 59 % entre 2000 et 3000 UI/L(132).

Une autre étude polonaise de Nowak-Markwitz (133), a retrouvé que le taux d'échec est plus important si le taux de b-hCG dépasse les 1790 UI/L et que ce taux pré-thérapeutique n'est pas corrélé au nombre d'injections de méthotrexate nécessaires.

Une autre étude américaine menée sur 81 patientes par Potter(134), retrouve un taux de succès à 98 % pour un taux pré-thérapeutique de b-hCG strictement inférieur à 1000 UI/L, 80 % pour un taux compris entre 1000 et 4999 UI/L et 38 % pour un taux strictement supérieur à 5000 UI/L.

Enfin en France, Nazac (33) après analyse multi-variée sur 137 patientes, un taux de b-hCG supérieur ou égal à 1000 UI/L est un facteur de mauvais pronostic indépendant.

Dans notre série 65% des patientes avaient un taux de b-HCG inférieur à 1000 UI/l, traitées par une dose de MTX et seulement deux patientes avaient reçu 2 doses, avec un taux de succès global de 95%. Un seul cas d'échec avec recours à la chirurgie a été signalé chez une patiente avec un taux de b-HCG initial uniquement à 578 UI/L, tandis qu'une autre patiente a été traitée avec succès même avec un taux de b-HCG élevé à 8920 UI/L mais qui était pauci-symptomatique.

Selon le CNGOF, le taux d'hCG initial constitue donc un facteur pronostic majeur de la réussite du traitement par méthotrexate, cependant l'existence d'une valeur seuil au-delà de laquelle ce traitement est inefficace n'est pas validée. Compte tenu des résultats avec moins de 50 % de patientes ayant une normalisation des taux d'hCG pour un taux initial de plus de 5000 UI/L. Il est licite de proposer le méthotrexate pour des taux d'hCG pré-thérapeutiques inférieurs ou égaux à 5000 UI/L(197). De plus, il convient d'informer la patiente du risque d'échec important si le taux est supérieur à 2000 UI/L avec la nécessité potentielle d'une prise en charge chirurgicale.

❖ **Selon L'échographie :**

L'hémopéritoine qui s'étend au-delà du pelvis est une contre-indication au traitement au MTX (grade B) en raison du risque de saignement actif persistance, un hémopéritoine limité au niveau pelvien réduit la probabilité que le traitement médical soit efficace mais ne le contre-indique pas (grade B) (114).

Pour Stovall et Ling(125), la présence de l'activité cardiaque dans leur série n'a pas été considérée comme une contre-indication à l'initiation du méthotrexate. De sept échecs de traitement seulement deux avaient une activité cardiaque, les échecs du traitement médical sont de 14,3 % si l'activité cardiaque embryonnaire est objectivée à l'échographie et baissent à 4,7 % en l'absence d'activité cardiaque. Et donc selon Stovall, bien que l'activité cardiaque ne soit pas une contre-indication absolue au méthotrexate, sa présence dans la grossesse extra-utérine continue à représenter une contre-indication relative(125).

Les deux études suivantes s'intéressent aux populations traitées par une seule dose de méthotrexate intramusculaire.

Dans l'étude de Krissi (135), il n'y avait aucune grossesse extra-utérine comprenant un embryon avec activité cardiaque dans le groupe de 76 patientes pour qu'une seule injection de méthotrexate a été suffisante. Dans le groupe « échec après la première injection de méthotrexate », 3 patientes sur 26 avaient une grossesse extra-utérine porteuse d'un embryon avec une activité cardiaque. Il s'agit donc d'un facteur de risque d'échec de l'injection unique de méthotrexate ($p = 0,003$).

Dans l'étude de Lipscomb (136), 16 patientes porteuses d'une GEU avec un sac gestationnel subissaient un échec de traitement sur 73 (21,9 %) versus 36 sur 486 (7,4%) lorsqu'il n'y avait pas de sac gestationnel. Cependant, après analyse multi-variée, la présence d'un sac gestationnel n'était pas un facteur prédictif indépendant (NP3).

Dans l'étude de Potter (134), si l'on s'intéresse aux patientes traitées par une ou deux injections de méthotrexate, la présence d'un sac gestationnel et la taille de la masse latéro-utérine sont les facteurs de risque d'échec indépendants et statistiquement significatifs après analyse multi-variée.

Quant à l'équipe de Madelenat, le constat d'une telle activité cardiaque fait proposer un traitement cœlioscopique (137).

L'existence d'une activité cardiaque embryonnaire ou d'un sac gestationnel visible et donc d'un terme avancé ou d'une grossesse évolutive sont des facteurs de risque d'échec du traitement par MTX par injection IM.

Le MTX n'est pas indiqué comme traitement de première intention pour une grossesse tubaire avec activité cardiaque compte tenu du risque important d'échec et de complications (NP3). Lorsqu'il est utilisé en deuxième ligne, le patient doit être informé du risque important d'échec si l'activité cardiaque ou un sac gestationnel sont visibles à l'échographie et donc de la nécessité éventuelle d'une prise en charge chirurgicale secondaire (Grade B) (114).

Dans notre série, On a noté chez une seule patiente la présence d'un sac latéro-utérin sans image embryonnaire ni activité cardiaque.

❖ Selon les scores :

Les scores de Fernandez et Elito (138,139), tous deux basés sur des critères pronostiques de grossesse extra-utérine, ont été évalués et se sont révélés dépourvus de validation externe substantielle. Néanmoins, le taux de réussite est inférieur à 50% pour les femmes ayant des scores élevés (NP3 (voir annexe)). L'utilisation du test de progestérone est une limitation pour le score de Fernandez car ce test peut rarement être effectué, en particulier en cas d'urgence. La progestérone sérique a néanmoins été testée dans l'essai Aphrodite ; Dans le sous-groupe avec un taux de progestérone de 10 ng / ml, l'utilisation de la mifépristone comme adjuvant a conduit à une réduction significative du risque d'échec du traitement médical (NP3). La valeur des niveaux sériques de progestérone dans cette gestion nécessite donc une évaluation plus poussée. Les scores sont utiles mais ne sont pas recommandés pour évaluer si le MTX est indiqué en cas de grossesse tubaire (Grade C) (138, 139).

❖ Selon les antécédents :

Selon Lipscomb(140) l'antécédent de grossesse extra-utérine traitée médicalement ou chirurgicalement un facteur de risque d'échec du traitement par méthotrexate (NP2).

Le recours au méthotrexate en première intention par voie intramusculaire n'est pas recommandé pour les patientes ayant un antécédent de traitement de GEU quel qu'il soit (Grade C). En seconde intention, il convient d'informer la patiente du risque d'échec important s'il existe un antécédent de GEU traitée avec la nécessité potentielle d'une prise en charge chirurgicale secondaire (Grade B).

Au total les indications de première intention du traitement par MTX sont : (7, 141,142)

- ✓ Sans activité cardiaque.
- ✓ Taux de β-hCG < 10000 UI/l, par contre le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et la conférence nationale des Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers (PU-PH) en gynécologie obstétrique recommandent un taux inférieur à 5000 UI/l.
- ✓ Hématosalpinx < 4cm.
- ✓ La GEU de diagnostic ne nécessitant pas la cœlioscopie.
- ✓ Pas de contre-indication au MTX.
- ✓ GEU peu ou pas symptomatique.
- ✓ Etat hémodynamique stable.
- ✓ GEU peu évolutive
- ✓ GEU cornuale considérée par beaucoup comme la seule indication du traitement par méthotrexate in situ par voie cœlioscopique.
- ✓ GEU sur trompe unique.

2. <u>Indications de deuxième intention (12) :</u>

On a recours au MTX en cas de stagnation du taux de b hCG témoignant de la persistance de trophoblaste après traitement chirurgical conservateur.

En outre, le traitement médical représente une alternative à la cœlioscopie lorsque celle-ci présente un risque ou une difficulté non négligeable :

- ✓ Contre-indication à l'anesthésie.
- ✓ Patiente multi-opérée.
- ✓ Antécédents chirurgicaux pelviens importants.
- ✓ Obésité morbide.
- ✓ Les GEU de localisation interstitielles puisque peu de chirurgiens ont une habileté suffisante pour traiter ce type de grossesse en cœlioscopie.

Les patientes pouvant être candidates au traitement médical sont :

- des patientes bien informées sur :
  - ✓ le suivi contraignant.
  - ✓ les risques encourus.
  - ✓ les effets secondaires du traitement.
  - ✓ les signes de rupture devant lesquelles il faudra consulter.
- Avec un score de Fernandez ≤ 12.

E. Les contre-indications du traitement de GEU par MTX :

Les contre-indications du traitement médical par MTX sont :

- ✓ Absence de compréhension ou de compliance au suivi.
- ✓ État hémodynamique instable (pouls, tension artérielle).
- ✓ Épanchement extrapelvien à l'échographie.
- ✓ Antécédent de GEU homolatérale.
- ✓ Dans toutes les études, les patientes ayant les contre-indications absolues citées ci-dessus sont exclues du traitement médical (143).
- ✓ Contre-indication du MTX :
  - atteinte hépatique (ASAT -ALAT supérieures deux fois aux valeurs normales).
  - insuffisance rénale.
  - thrombopénie (< 100 000/mm3), leucopénie (< 2 000/mm3), anémie.

F. Modalités du traitement médical :

1. La molécule : Méthotrexate :

Différentes substances ont été proposées, mais leur prescription reste limitée soit en raison de leur aspect encore expérimental, soit parce que leur supériorité par rapport au MTX n'est pas prouvée.

Le MTX est le plus fréquemment utilisé. Toutefois, dans certaines circonstances, il faudra avoir recours à une autre molécule. Il s'agit :

- des contre-indications au MTX.
- de la GEU hétérotopique : ce diagnostic doit être plus particulièrement évoqué dans le contexte de l'assistance médicale à la procréation (FIV). Le MTX étant potentiellement tératogène, le glucose hyperosmolaire ou le chlorure de potassium devront être utilisés.

2. Les voies d'administration :

Les premiers traitements ont été donnés par voie systémique, par voie intraveineuse rarement rapporté par Ory et al (153) dans son étude à propos de Six cas de GEU ampullaires traitées par quatre doses de méthotrexate intraveineux (1,0 mg / kg) suivies de quatre doses de leucovorine (acide folique), avec un taux de succès de 83% : résolution de la GEU chez Cinq cas alors qu'une patiente a bénéficié d'une salpingectomie après échec du traitement. Ces patientes avaient présentaient des effets secondaires type : stomatite ou une gastrite bénigne, élévation transitoire des taux sériques de transaminases (153).

Puis, la voie intramusculaire ou orale était plus fréquemment utilisée. Ensuite, les traitements par voie locale, soit sous contrôle échographique, soit en cours de la cœlioscopie sont apparus avec le souci d'une action optimale pour un minimum d'effets secondaires.

- **La voie intramusculaire :**

La voie parentérale a été la première utilisée, essentiellement par voie intramusculaire (IM). Les posologies ont été très variables selon les auteurs.

Les modalités d'administration ont varié avec le temps : 15 mg/j pendant 5 jours, 25 mg/j pendant 3 jours, 0,4 mg/Kg/j pendant 5 jours, 1 mg/Kg/j 1 jour sur 2 pendant 8 jours puis le traitement par injection unique en intramusculaire de 50 mg/m² (154-158).

Dans l'optique de limiter les effets secondaires et de diminuer la durée d'hospitalisation, la dose préconisée est actuellement de 1 mg/kg ou 50 mg/m2 de surface corporelle en une injection unique, une revue de la littérature, donne un pourcentage de succès de 84% après injection d'une seule dose de MTX (154- 158).

- **La voie orale :**

Une étude de Lipscomb (159) menée sur 22 cas de GEU traitées par MTX par voie orale à la dose de 60 mg/m² en deux administrations à deux heures d'intervalle, avec un taux pré-thérapeutique moyen de b-HCG de 2893 UI/L, et a retrouvé un taux de succès de 86 %. La voie orale a été peu étudiée avec des doses variables selon les auteurs (tableau N°), et il n y'a pas assez d'éléments pour préférer cette voie qui a pour seul avantage d'éviter une injection (159).

Tableau N°15 : Résultats du traitement médical de la GEU par MTX par voie orale (137) :

Auteurs	Année	Nombre de cas	Posologie MTX	Succès
Rivlin	1985	1	5mg/j pdt 5jrs	1
Higgins	1986	1	15mg/j pdt 5jrs	1
Patsner	1988	1	0.4/Kg/J pdt 5jrs	1
Bengtsson	1992	15	15mg 1j/2(J1, J3, J5)	14

- **La voie locale :**

L'avantage de cette technique réside dans l'obtention d'une concentration élevée de méthotrexate au sein de la GEU, tout en diminuant des effets secondaires du fait de son passage systémique moins important (12).

- **L'injection locale échoguidée transvaginale :**

Feichtinger et Kemeter ont été les premiers à publier leur expérience sur le traitement local d'une GEU par MTX sous contrôle de l'échographie par voie vaginale (160). Le MTX reste la molécule la plus fréquemment employée à des posologies très variables (de 10 mg à 50 mg). La posologie proposée par Fernandez est de 1 mg/kg, injectée par voie transvaginale échoguidée (161). Le sac amniotique est d'abord repéré, vidé puis le méthotrexate est injecté.

Le recours à cette voie d'administration permet d'envisager le traitement ambulatoire de la GEU non rompue sous couvert d'une excellente compliance de la patiente, mais impose que la GEU soit directement et indiscutablement visualisée par échographie transvaginale(159).

- **L'injection locale percœlioscopique :**

Dès 1987 également, apparaissent des travaux sur l'injection locale percœlioscopique de drogues dans le site de la GEU. Différentes molécules ont été utilisées. Le taux de succès varie de 43 % à 100 % et est calculé à 84,2 % sur 387 patientes(137).

Par voie cœlioscopique, l'avantage c'est d'être certain de ponctionner dans l'hématosalpinx mais elle a pour inconvénient majeur de pratiquer une cœlioscopie (94). Les doses habituellement utilisées sont 50 mg/m2 et 1 mg/kg (9,94).

3. **Choix de la voie d'administration :**

- **La voie intramusculaire** : En première intention, elle est proposée lorsque les taux de βhCG plasmatiques laissent craindre une GEU évolutive alors qu'elle n'est pas visible à l'échographie (159, 162).

En deuxième intention, elle est utilisée après échec du traitement conservateur chirurgical, sur le constat d'un taux persistant trop élevé de βhCG plasmatique 48 heures après l'intervention (163).

- **La voie orale** : Son intérêt réside essentiellement dans le fait que l'hospitalisation n'est plus nécessaire. Les doses employées sont faibles, d'où la bonne tolérance souvent observée. Toutefois, elle n'a été employée que dans des situations où le taux d'hCG était faible(137).
- **L'injection locale transvaginale échoguidée** : Le diagnostic de GEU doit être indiscutable et le sac gestationnel bien visualisé et accessible. L'intérêt de la voie locale réside dans la concentration d'une grande quantité de produit au sein même du sac ectopique (165). Une étude prospective randomisée a permis de conclure à une efficacité comparable des 2 voies d'administration avec une diminution des effets secondaires lors du traitement par voie locale.

Lorsque toutes les conditions sont réunies, l'injection échoguidée reste la voie de choix pour certains auteurs (165). Par contre, d'autres préfèrent en première intention la voie systémique, plus simple de réalisation (164).

- L'injection locale percœlioscopique : Elle impose une cœlioscopie. Elle peut se concevoir lorsque le doute diagnostique avait conduit à l'intervention, devant une localisation du sac ectopique qui est difficile à traiter correctement par chirurgie cœlioscopique (GEU interstitielle, angulaire, ovarienne).

4. Les protocoles thérapeutiques :

La revue de la littérature retrouve trois schémas thérapeutiques du traitement médical de GEU à base de MTX : traitement intramusculaire (IM) monodose, traitement intramusculaire multidoses et injection in situ.

- Le traitement par injections IM répétées :utilisé surtout aux Etats-Unis, et selon le travail du CNGOF pour l'évaluation des états des lieux et expertise de l'usage hors AMM du MTX en gynécologie-obstétrique, publié en 2016 ce protocole comporte quatre injections intramusculaires de 1 mg/kg de MTX à j0, j2, j4 et j6 avec des injections intramusculaires de 0,1 mg/kg d'acide folinique à j1, j3, j5, j7. De j7 à j14, aucun médicament n'est prescrit (114).

Un dosage d'hCG est réalisé à j14 et un échec est défini par un taux de b-hCG supérieur à 40 % du taux initial (143). Entre 1982 et 1997, 338 cas de GEU ont été traités avec ce protocole (166) avec un taux de succès de 93 %. Un taux de trompe perméable de 58 % et un risque de récidive de GEU de 7 %.

En France, ce protocole est peu utilisé, probablement en raison de sa toxicité, en effet dans sa série, Hajenius observe 4 % d'effets secondaires graves (143). Dans une étude récente, Alleyassin rapporte 28 % de complications dans le groupe dose unique versus 37 % dans le groupe injections multiples (167).

- Le traitement par injection IM unique : le plus utilisé en France (CNGOF), est constitué d'une injection à j0 intramusculaire de 1mg/Kg ou 50 mg/m2 de MTX. Un dosage d'hCG est réalisé à j4 et à j7.

L'échec est défini si les b-hCG n'ont pas diminué de 15 % ou plus, à j7 par rapport au taux de j4 (168, 146). En cas d'échec, une deuxième injection est réalisée à j7. Si les b-hCG ont diminué de 15 % ou plus, le dosage est répété chaque semaine jusqu'à l'obtention d'une négativation des b-hCG.

Un maximum de trois injections de MTX à au moins une semaine d'intervalle est réalisé. À l'issue de ces trois injections, si les b-hCG ne diminuent pas, la patiente sera candidate à un traitement chirurgical.

Pisarska et al (112) ont répertorié une série contenant sept études (une étude de cohorte et six études cas-témoins) impliquant 393 patientes traitées pour GEU par injection unique de MTX, avec un taux de succès d'une injection de 79 %, mais 8% des femmes avaient besoin d'une deuxième injection (taux de succès global de 87 %) (112). Le taux de perméabilité tubaire et la fertilité ultérieure sont identiques à celui du protocole d'injections multiples (166).

Une autre série américaine de Lipscomb de 350 cas (61) confirme ces résultats avec un taux de succès global (sans chirurgie nécessaire) de 91 %, dont 82% avaient reçu une seule dose de MTX.

- Le traitement réalisé par injection in situ : sous contrôle échoguidé ou sous cœlioscopie, On injecte alors in situ 100 mg de MTX (169). Le taux d'efficacité est de 76 % et les taux de GIU, de perméabilité tubaire et de récidive de GEU ne sont pas améliorés (166). Une étude prospective a comparé la voie locale transvaginale sous contrôle échographique (1 mg/kg) au MTX intramusculaire (1,5 mg/m2), le taux de réussite a été de 91,5 % pour le groupe injection in

situ versus 71,4 % pour le groupe intramusculaire (166).

L'avantage théorique de cette voie d'administration est de diminuer les effets secondaires du MTX (121), mais en pratique, même avec cette voie des effets secondaires ont été observés (169), de plus, cette voie nécessite une technique invasive.

5. Comparaison du protocole MTX par une seule dose VS multiples doses :

Le méthotrexate systémique (MTX), impliquant des protocoles de doses multiples, à dose unique et à double dose, a été rapporté pour le traitement de la grossesse ectopique hémodynamiquement stable(170). Cependant, le consensus n'a pas été établi sur le protocole optimal (171).

Le régime à doses multiples implique l'administration de quatre doses intramusculaires de méthotrexate en alternance avec l'acide folinique en intramusculaire (172). Selon le CNGOF cette supplémentation en acide folique n'est actuellement pas recommandée mais elle devra être envisagée en cas de nécessité d'administrer une 2e dose quelques jours plus tard(114).

Le protocole à dose unique comprend l'administration d'une seule dose de méthotrexate en intramusculaire, puis la valeur sérique de b HCG est observée à j4 et à j7. Si la réduction du taux de HCG sérique est inférieure à 15%, une seconde dose de méthotrexate est nécessaire (173).

Ce protocole a été développé dans le but de réduire l'incidence des effets secondaires après un régime à doses multiples, en éliminant le besoin de l'acide folinique et d'augmenter la commodité de l'administration.

Le protocole de double dose comprend l'administration de deux doses de méthotrexate le jour 0 et le jour 4. Il a été développé pour tenter de combiner l'efficacité et l'innocuité des schémas thérapeutiques à doses multiples et à dose unique. (174).

Selon une étude publiée en 2010 menée sur100 patientes dont 62 avaient reçu une dose unique de MTX et 58 avaient reçu des doses multiples, afin de comparé le protocole dose unique et doses multiples.

Le taux global de succès du méthotrexate a été de 84.5 %. Le protocole dose unique a été associé à un taux significativement moins important de succès du traitement médical : 80.6 % versus 89,7 % dans le protocole doses multiples. Cependant, dans le groupe dose unique, les effets secondaires ont été moins importants : 24.7 % versus 48,3 % dans le groupe doses multiples (147).

Une méta-analyse de Barnhart et al (175) a comparé le protocole dose unique et doses multiples. Le taux global de succès du méthotrexate a été de 89 %. Le protocole dose unique a été associé à un taux significativement moins important de succès du traitement médical : 88,1 % versus 92,7 % dans le protocole doses multiples. Cependant, dans le groupe dose unique, les effets secondaires ont été moins importants : 32,3 % versus 41,2 % dans le groupe doses multiples.

Une méta-analyse plus récente a été menée sur 6 essais contrôlés randomisés en chine publiée en 2017, ayant comme objectif d'explorer quel régime du traitement médical est approprié pour les patientes ayant une grossesse extra-utérine. Ayant conclu que le traitement avec MTX à dose unique a moins d'effets secondaires, et que le taux de réussite est similaire avec le protocole à doses multiples. Cependant, le protocole MTX à double dose s'est avéré être une alternative efficace et sûre par rapport au protocole à dose unique de MTX(176).

G. le traitement médical des localisations extra-tubaires :

Les GEU extra-tubaires sont beaucoup moins fréquentes, de l'ordre de 2 % pour les GEU isthmiques, moins de 1 % pour les GEU cornuales, cervicales et ovariennes, et exceptionnelles pour les GEU abdominales. L'incidence de la GEU sur cicatrice de césarienne est encore difficile à évaluer, il s'agit en effet d'une pathologie dont l'incidence a augmenté avec la progression récente des indications de césarienne.

1. La GEU interstitielle :

Les grossesses interstitielles se produisent à proximité de la partie isthmique de la trompe de Fallope où le sac gestationnel est adjacent à la ligne interstitielle et est entouré par le myomètre de la face latérale de la cavité utérine. Ces grossesses, qui sont souvent appelées à tort des grossesses cornuales représentent environ 2,5% des grossesses extra-utérines. Comme avec d'autres grossesses extra-utérines, un diagnostic manqué peut conduire à une hémorragie cataclysmique avec mis en jeu du pronostic vital(177).

La prise en charge chirurgicale comprenait traditionnellement une hystérectomie ou une résection cornuale, qui sont toutes deux préjudiciables à la fertilité future. Des approches chirurgicales mini-invasives ont été introduites dans le but de préserver la fertilité et de limiter la perte sanguine, les techniques décrites dans la littérature comprennent l'utilisation d'un dispositif de type endoloop, l'injection de vasopressine, la suture laparoscopique et la résection hystéroscopique(75).

Une fois de plus, des techniques de gestion médicale locale et systémique ont également été employées. Pour les patientes stables avec des niveaux de β-hCG au moment du traitement inférieur à 9 000 mUI / ml, le méthotrexate a été rapporté comme une option viable, deux études utilisant l'injection systémique de méthotrexate seul chez 17 patientes ont chacune rapporté des taux de réussite de 94% et de 70,5%.

L'injection locale peut être encore plus efficace, avec trois séries (177) de 10 à 14 patientes traitées par injection locale de méthotrexate sous contrôle échographique, soit par voie abdominale, soit par voie transvaginale, avec des taux de succès de 91 à 100%.Une autre étude(177) a démontré le succès de l'injection combinée locale et systémique de méthotrexate chez une seule patiente.

La perméabilité tubaire et les naissances vivantes ont été rapportées après un traitement des grossesses interstitielles par injection locale, plus de données sont nécessaires pour évaluer les risques de récidive et les complications ultérieures de la grossesse(177).

En somme, plusieurs équipes (178) ont confirmé l'apport du MTX dans le traitement de la GI. Par ailleurs, les recommandations du CNGOF et de la HAS de 2016, s'accordent sur le recours possible au MTX hors AMM, en première intention, par voie IM ou in situ. Pour les GI non compliquées compte tenu des risques opératoires hémorragiques, non négligeable en chirurgie, et des risques obstétricaux, d'une résection de corne utérine. Devant la faible incidence d'effets secondaires rapportés et la facilité d'administration, la voie IM semble préférable, avec la surveillance suivante : b-HCG à j4 et j7, et une deuxième injection s'il n'y a pas eu une diminution d'au moins 15 % entre ces deux taux(178).

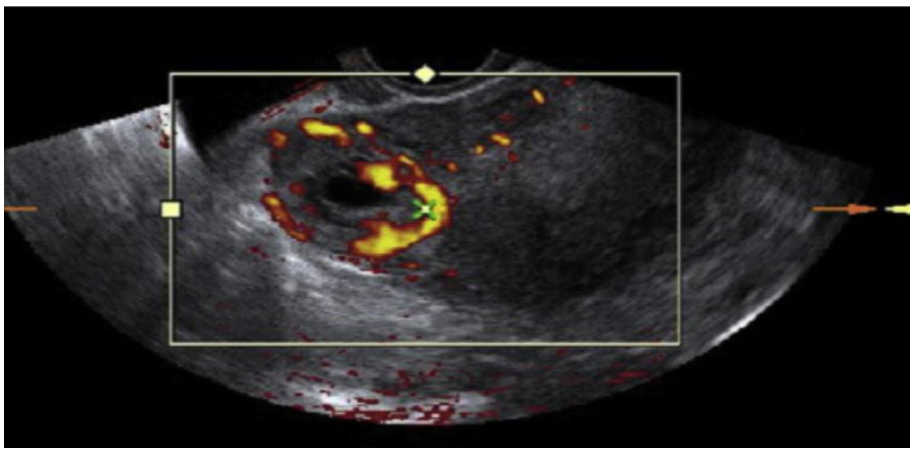


Figure N° 18 : Ligne interstitielle représentant l'endomètre décidualisé, CHU de Dijon.

Figure N°19 : Cavité utérine vide et sac gestationnel excentré, entouré de myomètre, centre hospitalier, (CH) de Macon

1.1. La GEU cornuale :

La grossesse cornuale se réfère à une grossesse extra-utérine implantée dans la corne utérine, que ce soit une corne rudimentaire, d'un utérus unicorne ou l'une des cornes d'un utérus bicorne. Elle représente 0.27% de toutes les grossesses extra-utérines, avec un taux de mortalité de 2 à 2,5% (177).

La distensibilité du myomètre et son apport sanguin double provenant des branches des vaisseaux utérins et ovariens peuvent permettre aux grossesses ectopiques cornuales de progresser jusqu'au deuxième trimestre avec des conséquences potentiellement graves. Il est donc crucial de diagnostiquer et de traiter

les grossesses ectopiques cornuales à un stade précoce(197).

Traditionnellement, le traitement consistait en une résection de la corne par laparotomie ou hystérectomie. Un diagnostic précoce à l'aide de l'échographie transvaginale permet une approche plus conservatrice du traitement, les modalités thérapeutiques vont de la prise en charge médicale conservatrice à des techniques chirurgicales plus invasives.

L'utilisation du méthotrexate systémique a été décrite dans plusieurs rapports de cas et dans certaines séries plus importantes (Fernandez et all 1991, Karsdrop et all 1992). L'injection locale de méthotrexate, de chlorure de potassium ou de prostaglandine a également été décrite, soit sous contrôle échographique soit sous vision directe par laparoscopie ou hystéroscopie. Le traitement par méthotrexate systémique n'est pas toujours efficace et une rupture peut survenir pendant le traitement. L'injection locale de méthotrexate n'est pas sans risque, car la perforation d'un gros sac de grossesse peut entraîner une hémorragie ou même une rupture de la corne.

Ainsi, le traitement de référence est le traitement chirurgical conservateur par laparotomie ou laparoscopie si possible, consistant en une résection de la corne contenant la grossesse. Ce traitement empêche par ailleurs le risque de récidive (178). Cependant, les auteurs ont suggéré que suite à la prise en charge chirurgicale, ces patientes devraient être accouchées par césarienne élective avant le début du travail, en raison du risque accru de rupture utérine lors de grossesses ultérieures(179).

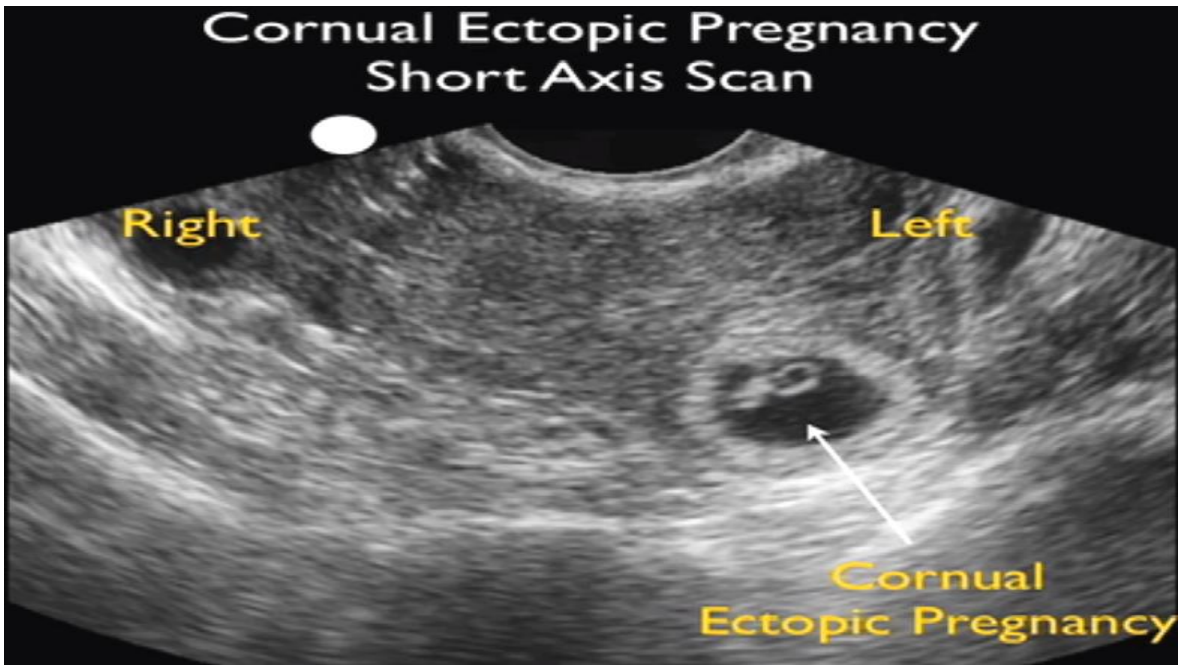


Figure N° 20 : GEU Cornuale sur l'échographie (128) *:*

1.2. La GEU cervicale :

Le diagnostic tardif d'une grossesse cervicale a été historiquement associé à l'exigence d'une hystérectomie. Cependant, avec un diagnostic plus précoce et un risque inférieur de saignement, les options de gestion sont maintenant disponibles (177).

Les interventions possibles pour préserver la fertilité comprennent l'excision du tissu trophoblastique du col de l'utérus par dilatation et curetage ou résection hystéroscopique, le tamponnement par ballonnet cervical pour prévenir les saignements excessifs et le traitement médical à base du méthotrexate systémique avec ou sans injection locale, et injection locale seule(177).

Deux séries de cas ont démontré que cette dernière option peut être sûre et efficace en utilisant les différents produites d'injection. Dans la première série, les auteurs ont rapporté l'injection locale de KCl chez 38 patientes avec des GEU cervicales, dont 22 avaient une activité cardiaque positive. Trois de ces 20 injections

étaient compliquées par une hémorragie gérée par tamponnement intra-cervicale et méthotrexate systémique avec une résolution ultime de la GEU(177). Plus important encore, 18 des 21 patientes qui souhaitaient une fécondité future ont continué à accoucher.

Une autre série de cas rapportés sur 15 patientes avec des ectopies cervicales traitées avec l'injection locale de méthotrexate. Une patiente avait un saignement vaginal persistant et un élargissement du sac nécessitant une embolisation de l'artère utérine, et trois patientes ont nécessité une deuxième injection locale en raison d'une baisse inadéquate de la β-hCG. Similaire à l'autre série de cas, sept des dix patientes qui ont souhaité la fertilité future ont eu des grossesses réussies(177).

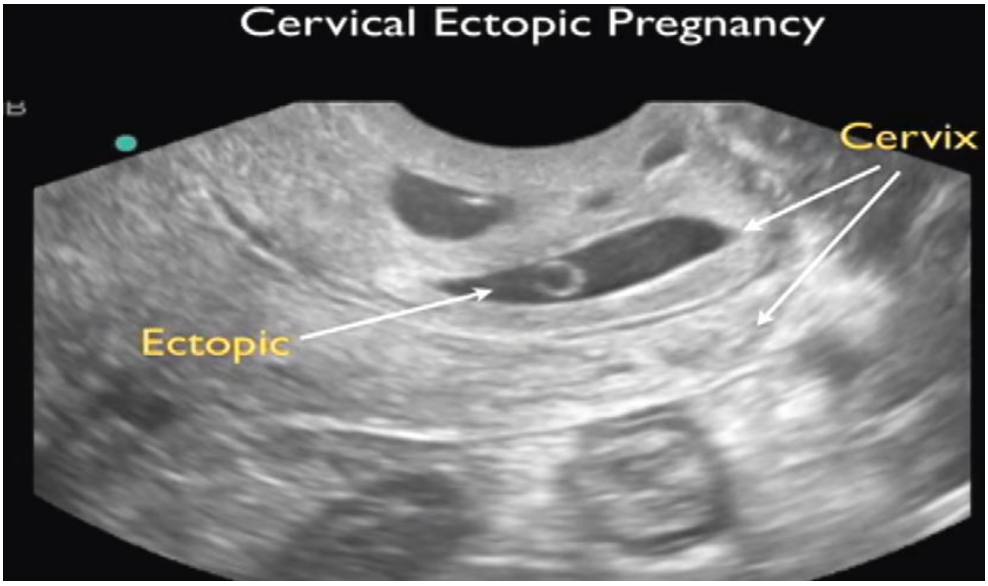


Figure N° 21 : GEU cervicale (128) :

1.3. La GEU ovarienne (GO) :

Grossesses ovariennes primaires, qui représentent environ 3.2 % des GEU, se définit par la présence d'un tissu embryonnaire greffé sur l'ovaire (180).

Le traitement de référence est le traitement chirurgical par cœlioscopie avec énucléation du sac gestationnel ou résection ovarienne partielle. L'alternative à la chirurgie est le traitement par méthotrexate systémique ou in situ échoguidé ou sous cœlioscopie.

Des rapports de cas ont été publiés sur l'injection locale réussie de méthotrexate ou d'étoposide guidée par laparoscopie(177). Une prise en charge médicale des grossesses ovariennes a également été rapportée, avec une injection locale systémique et échoguidée de méthotrexate. Dans une tentative de préserver la fertilité, l'ovariectomie ne devrait être utilisée qu'en dernier recours. Le traitement médical des GO est très peu décrit dans la littérature (181). En effet, la GO est souvent diagnostiquée au stade de complications empêchant le recours au traitement médical en première intention. L'adjonction de méthotrexate (MTX) peut s'envisager en rattrapage d'un traitement chirurgical insuffisant.

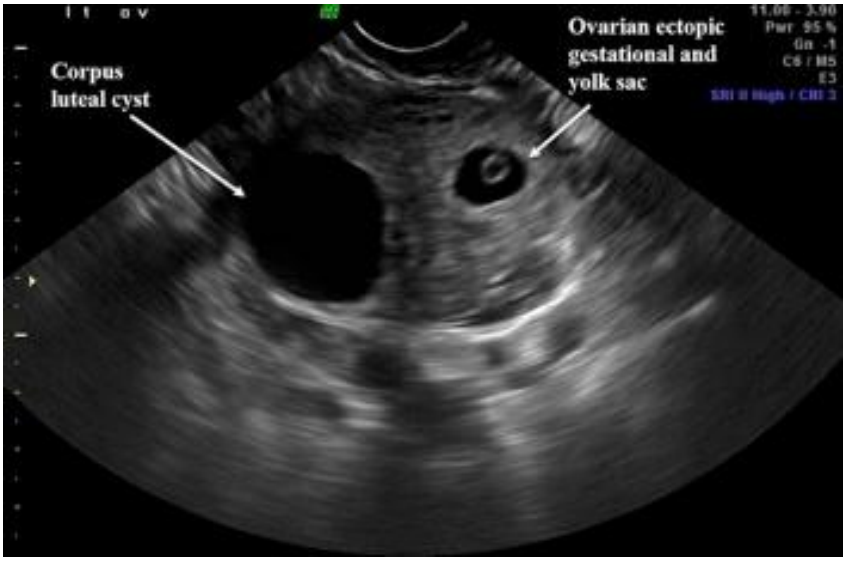


Figure N° 23 : Échographie 2D d'une GEU ovarienne (182)

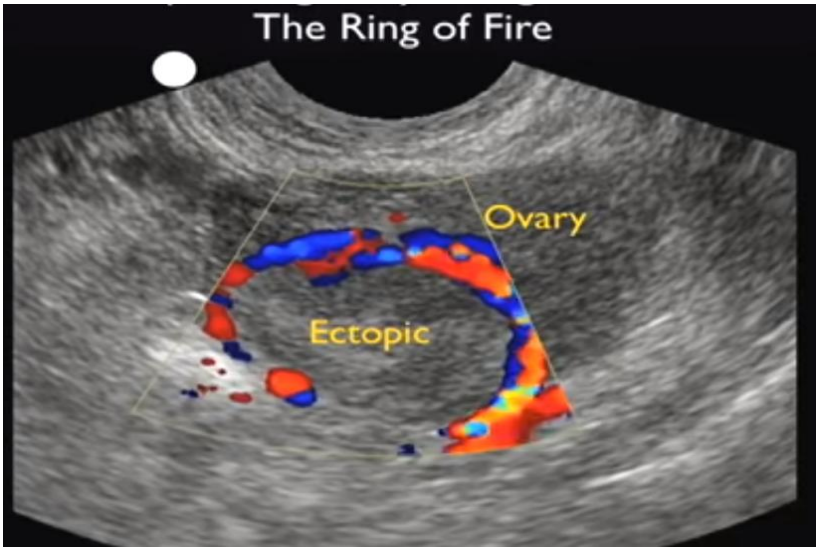


Figure N° 24 : GEU ovarienne droite : signe de ring of fire (128) :

1.4. La GEU sur cicatrice de césarienne :

Les grossesses implantées dans une cicatrice de césarienne peuvent être diagnostiquées lorsque le tissu trophoblastique se trouve au niveau du segment inférieur de l'utérus, avec une discontinuité dans la paroi antérieure adjacente au sac gestationnel. Alors que l'on pensait initialement être assez rare avec seulement 19 cas décrits entre 1978 et 2001, l'incidence de la GEU sur cicatrice de césarienne augmente, probablement en raison de l'augmentation du nombre de césariennes, ainsi que l'amélioration des moyens diagnostiques(177).

Une étude a estimé qu'une femme sur 531 ayant subi une césarienne fera une GEU sur cicatrice de césarienne, qui peut représenter jusqu'à 4,2% de toutes les ectopies(177).

En plus des antécédents de césarienne, les facteurs de risque comprennent une myomectomie antérieure, une adénomyose et des antécédents d'extraction placentaire manuelle.

En raison de leur emplacement et de leur tendance à l'invasion précoce du myomètre, les ectopies des césariennes peuvent mener à une hémorragie maternelle

cataclysmique si non diagnostiquées rapidement.

Un diagnostic précoce a permis d'établir des options thérapeutiques différentes, y compris la gestion médicale et chirurgicale et la prise en charge expectative. Cette dernière option n'est pas appropriée dans la majorité des cas en raison du risque d'hémorragie et de la prise en charge chirurgicale d'urgence(177).

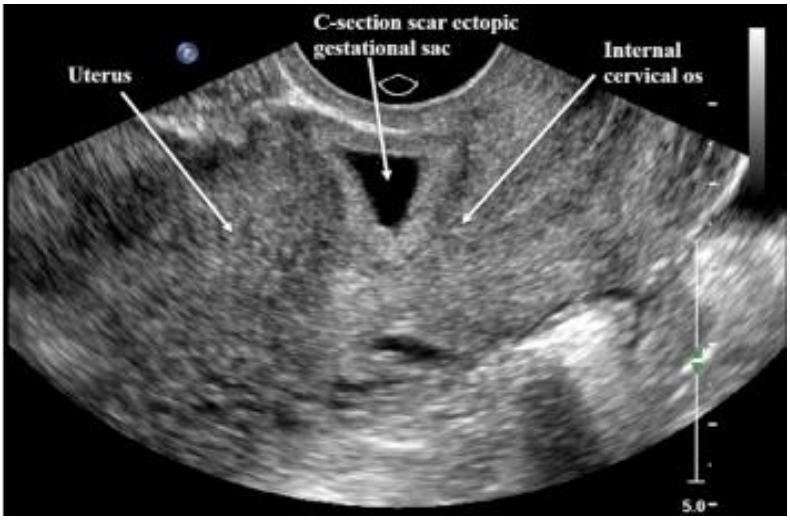


Figure N° 25 : Image échographique de GEU sur cicatrice de césarienne (183)

Une revue de la littérature (177) a identifié quatre études contrôlées randomisées et 48 séries de cas utilisant des modalités différentes dans la prise en charge des GEU sur cicatrice de césarienne. Sur la base de cette critique, les auteurs ont recommandé les cinq modalités suivantes pour les patientes stables présentant une GEU sur cicatrice de césarienne non rompue(177) :

- La résection transvaginale,
- La résection laparoscopique,
- La résection hystéroscopique,
- L'embolisation de l'artère utérine avec hystéroscopie,
- L'embolisation de l'artère utérine,

De plus, il y a aussi un rôle pour la thérapie locale, plusieurs séries ont rapporté l'utilisation réussie de méthotrexate local et ou de KCl. Dans une série, 5 des 7 patientes avaient une résolution complète de la grossesse dans les 6-10 semaines, les deux autres patientes ont développés des métrorragies abondantes nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente.

Dans une autre série, une seule injection de méthotrexate local a été couronnée de succès chez 6 des 8 patientes, les deux autres patientes nécessitant un supplément de méthotrexate local ou systémique. Cinq des patients ont eu grossesses ultérieures réussies(177). Un cas de récidive de GEU sur cicatrice de césarienne a été noté chez une seule patiente.

Dans une troisième série de 11 patientes traitées avec 50 mg de méthotrexate local, l'échec du traitement a été noté chez 6 patientes nécessitant du méthotrexate systémique supplémentaire, qui avaient toutes des niveaux d'hCG supérieurs à 20 000 mUI / ml. Ces résultats sont compatibles avec l'injection locale dans les grossesses cervicales, avec plusieurs études soutenant l'utilisation combinée de l'injection locale avec thérapie systémique pour la résolution réussie des GEU sur cicatrice de césarienne(177).

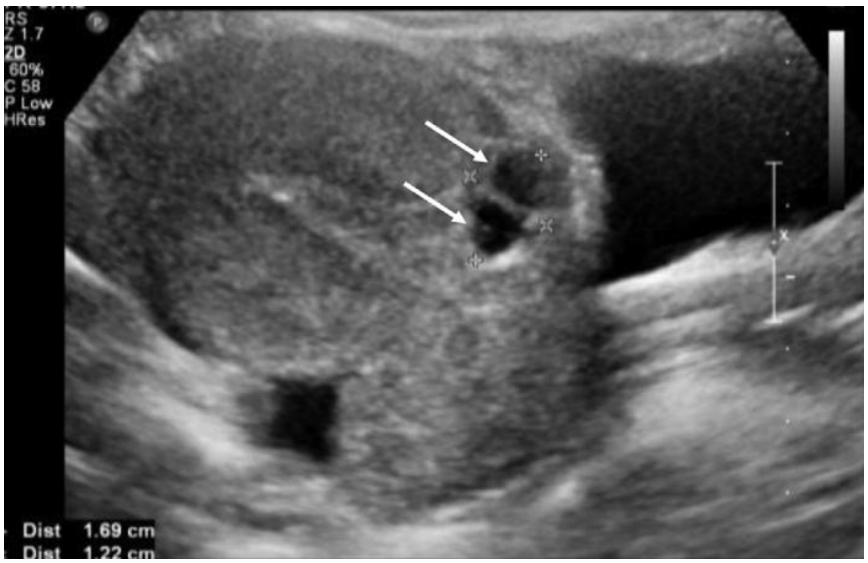


Figure N° 26 : Grossesse gémellaire sur cicatrice de césarienne traitée par MTX avec succès (184).

1.5. La GEU abdominale(185) :

La grossesse abdominale est un événement rare (1,3 % des GEU). On la rencontre surtout dans les pays en voie de développement en raison d'un fort taux d'infections génito-pelviennes. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital maternel et doit être considérée comme redoutable.

La grossesse abdominale se définit par une implantation trophoblastique dans la grande cavité cœlomique sur le péritoine, en général sur des zones favorables à l'insertion placentaire telles les anses intestinales et l'épiploon. Elle a la particularité d'être souvent latente, permettant parfois une évolution jusqu'au terme avec un pronostic néonatal toutefois réservé. Le taux de mortalité périnatale varie entre 40 et 95 % et le taux de malformation fœtale est de 20 à 40 % principalement lié à l'oligoamnios.

La cœlioscopie permettra de confirmer le diagnostic de GEU abdominale précoce devant un tableau symptomatique d'hémopéritoine. Dans tous les cas, la prise en charge chirurgicale se doit d'être rapide après la confirmation diagnostique en raison du pronostic vital engagé.

Les modalités de prise en charge :

❖ *Les formes précoces (stade embryonnaire) :* Le MTX ne semble pas efficace.

Le traitement à base de KCl a été efficace dans un cas de grossesse hétérotopique diagnostiqué précocement après un transfert d'embryon(185). Le traitement laparoscopique peut être une alternative dans ces formes précoces et a été utilisé avec succès par un certain nombre d'auteurs. La laparotomie reste toutefois la référence dans ces formes précoces, en particulier lorsque la localisation de la grossesse fait craindre un risque hémorragique.

❖ *Les formes avancées (stade fœtal) :*

En cas de grossesse abdominale avancée, seule la laparotomie apparaît appropriée et la difficulté réside dans l'exérèse placentaire, qui s'avère à haut risque hémorragique. Il est alors préférable de laisser le placenta en place, plutôt que de tenter une résection difficile qui, si elle est partielle, va aboutir immanquablement à des saignements majeurs.

L'utilisation de MTX en postopératoire augmenterait le risque infectieux par une nécrose placentaire accélérée engendrant un milieu propice au développement bactérien avec un taux élevé de morbidité fébrile en postopératoire et un traitement antibiotique prophylactique a été proposé. Néanmoins, certains auteurs rapportent une régression complète du tissu trophoblastique sous MTX. Le suivi à long terme (5 ans) d'un placenta laissé en place a montré une régression volumique importante pendant les 2 premiers mois, puis une stabilité pendant 6-8 mois et enfin une deuxième phase de régression très progressive.

1.6. La GEU hétérotopique (10) :

Une grossesse hétérotopique est une grossesse avec développement de deux embryons dans deux sacs gestationnels, l'un se développant normalement en

intra-utérin et le second se développant en dehors de l'utérus, le plus souvent dans la trompe. Les grossesses hétérotopiques sont rares, elles peuvent survenir en cas de grossesses spontanées mais sont plus fréquentes en cas de prise en charge en procréation médicalement assistée.

L'objectif du traitement consiste à interrompre le développement de la grossesse extra-utérine tout en préservant l'évolution de la GIU, notamment chez les patientes prises en charge en procréation médicalement assistée et pour lesquelles il est fondamental de ne pas interrompre la GIU.

Le traitement de référence est alors le traitement chirurgical conservateur ou radical. En préopératoire, il faudra éviter de mettre en place un manipulateur utérin pour éviter l'interruption de la GIU.

Dans ce contexte, le traitement médical par méthotrexate in situ ou intramusculaire est contre-indiqué en raison du risque d'interruption de la GIU. L'injection in situ de KCl a été décrite mais nécessite une évaluation plus importante dans cette indication(10).

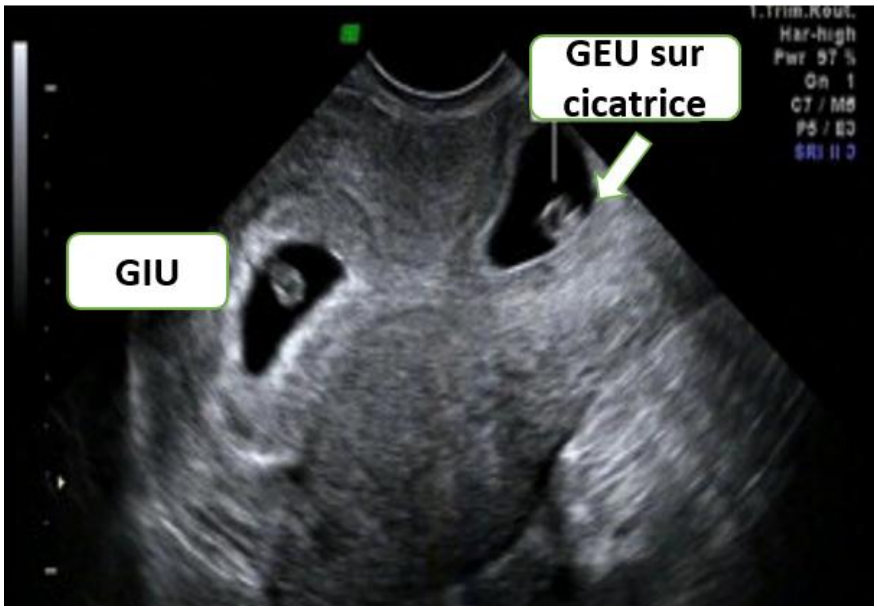


Figure N° 27 : Grossesse hétérotopique : GIU et GEU sur cicatrice de césarienne (183)

H. Les modalités de surveillance :

Le traitement médical de la GEU par MTX présente des taux de succès de 78% à 96%. Le risque d'échec persiste jusqu'à négativation du taux d'hCG. Pour cette raison, il est nécessaire que les patientes soient régulièrement suivies jusqu'à négativation du taux sérique d'hCG (186).

Lors du choix et de la mise en œuvre du traitement médical, il est essentiel d'informer les patientes des différentes contraintes car la longueur du suivi et les réhospitalisations peuvent diminuer leur qualité de vie et rendre l'observance thérapeutique plus difficile. Dans la littérature, une étude montre une préférence des patientes pour le traitement médical, une autre retrouve une moins bonne tolérance du traitement médical tant sur le plan physique que psychique. Il nécessite une grande rigueur de la part des médecins et une bonne compliance de la patiente (186).La surveillance est à la fois clinique, biologique et échographique.

- ***Sur le plan clinique*** : la surveillance de l'état hémodynamique et de l'abdomen est importante et la patiente doit être informée d'une possible recrudescence des douleurs pelviennes 2 à 7 jours après l'injection. Il faut guetter l'apparition des signes d'une fissuration ou d'une rupture secondaire. Ce syndrome est appelé dans la littérature le syndrome de séparation, dont l'incidence est d'environ 33 à 60 %, correspondant à la nécrose de la grossesse extra-utérine ou à l'avortement tubo-abdominal de celle-ci (12).

Si ce syndrome survient, le problème consiste à le différencier d'une rupture tubaire. En effet, l'interrogatoire et l'examen clinique ne peuvent pas différencier avec certitude ces deux complications. En cas de douleur importante, ce syndrome justifie une hospitalisation. Dans ce contexte, la seule constatation d'un épanchement péritonéal n'est pas une indication chirurgicale. La patiente pourra être surveillée

cliniquement et par des dosages répétés de l'hématocrite et de l'hémoglobine (12).

Le risque de rupture tubaire constitue la limite la plus importante pour le traitement médical, et qui persiste pendant toute la durée du traitement par MTX. La rupture peut survenir à des taux sériques d'hCG compris entre 10 UI/l et 189 720 UI/l (12). 11% des GEU rompues ont des taux d'hCG inférieurs à 100 UI/l. La rupture peut survenir de quelques heures jusqu'à trois mois après le traitement par MTX (12).

Dans la série de Heard (12), 7 des 11 ruptures sont survenues lors de la décroissance des b-hCG.

Sur une série de 234 ruptures tubaires, Saxon a montré qu'aucun élément d'anamnèse, clinique biologique ou échographique ne permettait d'isoler toutes les patientes à risque de rupture. Les critères utilisés sont mal définis. Ainsi, l'épanchement péritonéal est une variable binaire (oui/non), alors qu'il est aujourd'hui démontré que ce n'est pas son existence qui a une valeur diagnostique mais son volume. Dans une série récente de GEU (12), 94 % des patientes sans rupture tubaire avaient un épanchement péritonéal. Toutes les patientes traitées par MTX doivent bénéficier d'une information sur les signes de la rupture tubaire qui doivent les emmener à consulter en urgence.

- ***La surveillance biologique*** : est centrée sur des dosages réguliers de βhCG plasmatiques avec des schémas très voisins selon les équipes (137) :
    - à J2, J4, J6 puis toutes les semaines jusqu'à négativation complète ;
    - à J2, J5, J10 puis tous les 10 jours jusqu'à négativation complète ;
    - à J1, J4, J7 puis une fois par semaine jusqu'à négativation du dosage.

Le protocole classiquement utilisé est celui de Stovall (137) : dosage du taux sérique de b-HCG à J1, J4 et J7, puis de façon hebdomadaire jusqu'à négativation après injection de dose unique de MTX. La décision d'une deuxième dose de MTX est prise devant l'ascension ou la baisse inférieure à 15% de b-HCG sérique entre J4 et J7 et ou

une ascension ou stagnation de ce taux entre deux dosages hebdomadaires.

Après injection de MTX, une élévation transitoire des taux plasmatiques d'hCG entre J1 et J4 ou un plateau est observée dans 86 % des cas pour Stovall et Ling (137).

Une étude de Fernandez (187), sur la pharmacocinétique de l'évolution des hCG a permis de surveiller à bon escient les patientes. Il est important d'observer que durant la première semaine, le taux d'hCG augmente. Cette ascension est due à l'accélération initiale du métabolisme de l'hCG par le méthotrexate et à la destruction cellulaire trophoblastique majorant le relargage systémique de l'hCG (94), pour ne revenir à la valeur initiale que vers le huitième jour (94).

La connaissance de cette cinétique évite ainsi des interventions excessives lors de la première semaine sur le seul critère de non décroissance du taux d'hCG (94).

L'échec du traitement dose-unique était défini par le besoin d'un traitement chirurgical ou le recours à une deuxième ou troisième injection de MTX. Lorsque le taux d'hCG n'évolue pas de façon habituelle, une deuxième injection, intramusculaire, de méthotrexate peut être indiquée si l'état général de la patiente le permet, sinon le traitement chirurgical est alors pratiqué.

Pour Stovall (137), la deuxième injection de méthotrexate est décidée lorsque le taux d'hCG augmente ou accuse une baisse inférieure à 15 % entre J4 et J7. Cette deuxième injection est également envisagée lorsque le taux d'hCG reste en plateau au cours des dosages hebdomadaires.

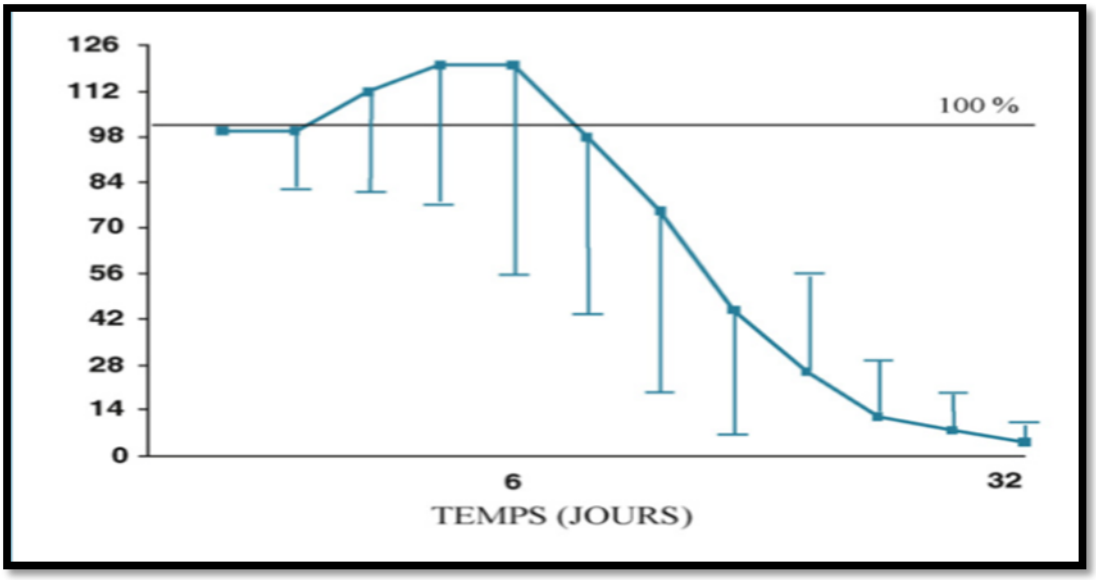


Figure N° 28 : Evolution du taux plasmatique de b-HCG après traitement par MTX (94) :

Bottin et al (186) a mené une étude rétrospective sur 91 cas de GEU traités par MTX, mettant en évidence qu'une décroissance due b-HCG d'au moins 20% entre J1 et J4 avait une valeur prédictive positive de 97% de réussite du traitement, la sensibilité de ce test était de 60% et sa spécificité de 92%.

Dans cette étude (186) 29 patientes(31,8%) avaient une baisse de b-HCG entre J1 et J4 supérieure à 20%, la conduite était de refaire le dosage de b-HCG chaque mois jusqu'à négativation, entrainant ainsi une diminution des couts de santé et un suivi moins contraignant pour les patientes avec une valeur prédictive de réussite du traitement de 100%, Le praticien peut les rassurer car le risque de recourir a` un traitement chirurgical ou a` de nouvelles injections est très faible dans ce cas.

D'autre part, 62 patientes ont eu une augmentation ou une chute inférieure à 20% entre J1 et J4 avec un contrôle à J7 et suivi classique. Ce protocole de surveillance en pratique a été appliqué chez toutes les patientes dans l'objectif d'éviter une surveillance trop contraignante pour des patientes à risque moindre d'échec du traitement tout en suivant de façon rapprochée les autres patientes afin d'éviter une

rupture tubaire. Mais ces résultats nécessitent une confrontation avec d'autres études pour les confirmer (186).

Une autre analyse rétrospective récente (188) a démontré que le niveau de β-HCG de J7 était meilleur que celui du J4 comme facteur prédictif de la nécessité d'une dose supplémentaire de MTX. Ceci en se basant sur certains arguments tels le fait que l'élévation transitoire de β-HCG à J4 peut être prise à tort pour une forte suspicion d'échec thérapeutique, et la décision de gestion du médecin n'est pas prise jusqu'à J7.

La performance de ce nouveau protocole de surveillance alternative sans dosage de b-HCG à J4 a été comparée à celle du protocole de Stovall pour prédire la nécessité d'une seconde dose de méthotrexate.

Quand la baisse du taux de β-HCG de J1 à J7 est ≤ 50% une dose supplémentaire de MTX est nécessaire, avec une sensibilité de 100%, spécificité 92% (188).

En utilisant ce protocole alternatif particulier, aucune des patientes nécessitant un traitement supplémentaire par le MTX par le protocole traditionnel aurait été manqué et une patiente sur 20 recevrait une dose supplémentaire de MTX par rapport au protocole traditionnel (188).

Ainsi, il est possible d'établir un nouveau modèle de surveillance, qui évite l'évaluation clinique et le dosage de β-HCG sérique à J4, tant que les patientes sont cliniquement stables, et permet non seulement d'être plus efficace en termes de coût et de commodité, mais aussi d'éviter l'anxiété tant pour les patientes que pour les médecins. Ces résultats nécessitent une confirmation par d'autres études (188).

La durée moyenne de suivi est de 30 jours dans la plupart des séries et pouvant aller de 7 à 120 jours avant la négativation des hCG. Dans notre série la durée moyenne de négativation chez nos patientes est de 17 jours.

- **La surveillance échographique** : Une surveillance échographique n'est pas réalisée de façon systématique par la majorité des auteurs. En revanche, elle s'impose en cas de survenue d'une complication dans le suivi. La masse échographique peut parfois persister au-delà de la négativation des hCG avec un risque potentiel de rupture à hCG indétectables (187). Certains auteurs ont effectué des contrôles échographiques itératifs après traitement médical de la GEU et n'ont pas trouvé de corrélation entre la baisse des taux d'hCG et l'image observée. C'est pourquoi, en dehors de l'apparition ou d'une majoration franche des algies pelviennes, le contrôle régulier échographique n'est pas indiqué(137).
- **Surveillance des effets secondaires du traitement :** La surveillance post-thérapeutique consiste non seulement à évaluer l'efficacité du traitement médical mais également à guetter ses effets secondaires notamment les effets indésirables du méthotrexate.

Le MTX est un agent potentiellement toxique qui peut entraîner des accidents graves :

- myélotoxicité touchant les trois lignées (thrombopénie, anémie, leucopénie),
- hépatotoxicité,
- atteinte pulmonaire à type de fibrose pulmonaire.

Dans une série de 51 femmes traitées par quatre injections de MTX, Hajenius a constaté deux effets secondaires graves : un syndrome de Stevens-Johnson (toxidermie) et une colite avec diarrhées sanglantes fébriles (12). Deux cas de myélotoxicité graves ont été rapportés dans la littérature, ainsi que deux cas de pneumopathie (12). Un cas d'aplasie grave a été observé à l'hôpital Bichat avec agranulocytose, thrombopénie, et anémie après administration de 200 mg de MTX,

nécessitant un séjour en réanimation.

Des effets mineurs peuvent exister également : atteinte des muqueuses buccales et gastriques, photosensibilité comme dans la série de Hajenius (12) où 61 % des femmes ont présenté un effet secondaire mineur : conjonctivite (35 %), nausées ou vomissements (25 %), stomatite (24 %), diarrhées (12 %), cytolyse hépatique (6 %) et cystite (4 %).

Ces cas permettent de rappeler l'importance du bilan préthérapeutique qui doit systématiquement comprendre un interrogatoire avec recherche d'une maladie immunosuppressive, une numération formule plaquette, un bilan hépatique.

Les effets secondaires sont moins importants après injection unique qu'après injection multiple. La supplémentation en acide folinique Après injection multiple de MTX permet de limiter ces effets secondaires.

Le recours à un traitement médical de la GEU impose aussi une surveillance à long terme. En effet, Zullo et al (12) ont décrit 3 cas de complications (un hématosalpinx et deux hématocèles) d'un traitement par injection systémique de MTX qui se sont révélés 3 à 5 mois après la normalisation du dosage de βhCG (12).

Ces trois cas démontrent la possibilité de complications silencieuses à long terme associées au traitement au MTX, Zullo et al recommande ainsi, un contrôle échographique précoce après le traitement au MTX, même lorsque la baisse des taux sériques de hCG suggère une résolution réussie(12).

Dans notre série, sur le plan clinique nos patientes n'ont pas présenté d'effets liés au MTX, à part quelques troubles digestifs faits de nausées et vomissements. Aucun suivi biologique à la recherche d'effets secondaires du MTX n'a été rapporté.

I. Synthèse des facteurs prédictifs de succès du traitement médical de la GEU :

Le traitement médical constitue une alternative intéressante à la chirurgie dans la gestion des GEU non compliquées, limité d'une part par le risque d'échec et d'autre part par le suivi prolongé.

Dans la littérature, le taux de succès du traitement médical de GEU par méthotrexate a varié entre 70% pour Sagiv et a en 2012 à 94,2% pour Stovall et Ling en 1993 (189).

Tableau N°16 : Taux de réussite du traitement de GEU par MTX selon la littérature (11)

Auteurs	Année	Nombre de cas	Taux de succès(%)
Stovall et al	1993	120	94.2
Corsan et al	1995	44	75
Stika et al	1996	60	78
Sowter et al	2001	34	85
Nazac et al	2003	137	67.1
Rabischong et al	2010	419	75.4
Cohen et al	2014	238	87
Notre série	2017	20	95

Une étude rétrospective récente de Bonin et al (189), menée sur une grande série de 472 patientes présentant une GEU. Les patientes ont été traitées par MTX, avec un taux de succès global de 78,5%, ces résultats concordent avec ceux d'autres études récentes où des protocoles similaires à dose unique ont été utilisés : Entre 2011 et 2014, Rabischong et al (189), Sagiv et al (189), Skubisz et al (189) et Helmy et al (189) ont rapporté des taux de succès de respectivement 75,4% dans une série de 419 patientes, 70% dans 238 patientes, 71% dans 206 patientes et 81,8% dans 198 patientes.

La littérature présente un certain nombre de facteurs prédictifs de succès du traitement médical de GEU à base de méthotrexate, dont le plus important est le taux pré-thérapeutique de b-HCG.

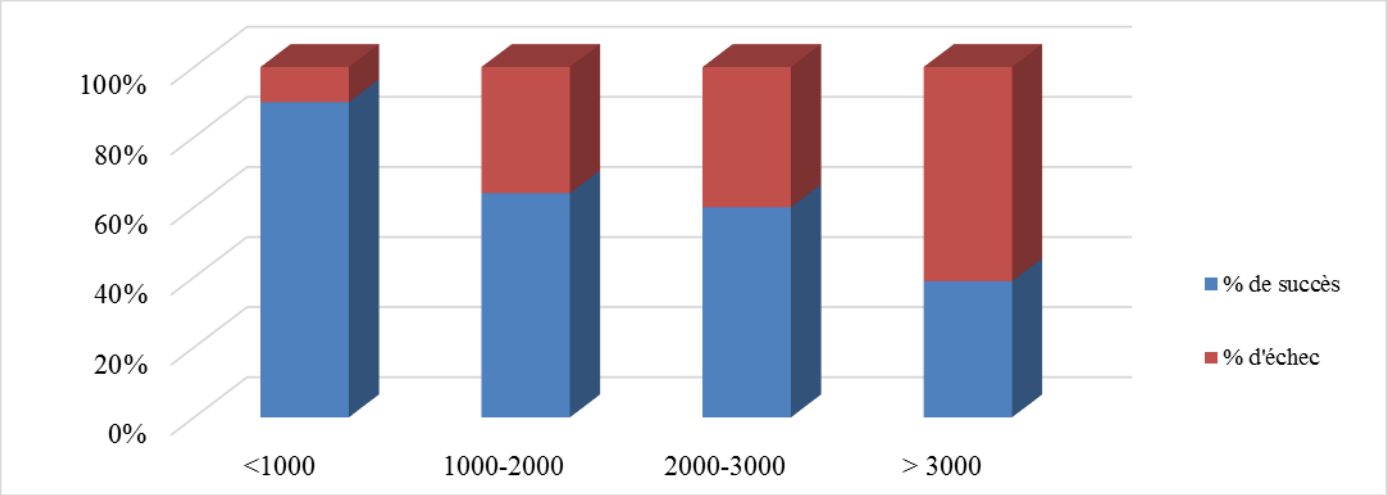
1. Taux pré-thérapeutique de B-HCG :

Le taux préthérapeutique d'hCG est un prédicteur connu du succès du traitement par méthotrexate, mais les seuils indiqués dans la littérature varient de 1000 UI / l à 5000 UI / l. Différentes études, Ont suggéré différents seuils pré-thérapeutiques de b-HCG au-dessus desquels le traitement au MTX pourrait s'avérer moins efficace.

Tableau N° 17 : Valeurs seuil de β-hCG suggérées par les différentes études publiées dans la littérature (11) :

Auteur	Année	Nombre de cas	Seuil de b-HCG (UI/L)
Corsan et al	1995	44	1500
Stika et al	1996	50	5000
Tawfiq et al	2000	60	4000
Gamzu et al	2002	50	4000
Nazac et al	2003	70	1000
Menon et al	2007	503	5000
Rabischong et al	2010	419	1300
Sagiv et al	2011	263	2000

L'évaluation de la valeur pronostique du niveau de hCG à J0 dans l'étude de Bonin (189), a permis d'identifier un seuil de 1000 UI / l, avec une sensibilité et une spécificité de 70%. Les valeurs initiales de hCG <1000 UI / l étaient associées à un taux de réussite de 90%. Une relation inversement proportionnelle a été observée entre le taux de succès du traitement médical et les taux initiaux d'hCG, le premier diminuant au fur et à mesure que ce dernier augmentait (189)



Graph N° 19 : Taux de succès de traitement par MTX selon le taux pré-thérapeutique de b-HCG (UI/L) (189)

Dans une autre étude de Stika et al, 50 patientes ont été traitées avec une dose unique de MTX. Il a conclu que les cas avec un taux sérique initial de Beta HCG> 5000mIU / ml avaient une plus grande probabilité de recevoir des doses supplémentaires de MTX ou de recours à une intervention chirurgicale. Le taux de succès était à 84,6% avec des injections répétées de MTX (190).

Geum Joon Cho et al, dans leur étude menée sur 126 patientes coréennes ont révélé un taux de réussite de 96% lorsque le taux de b-hCG est inférieur à 6 000 UI / ml et de 58% lorsque b-hCG est supérieur à 6000 UI / ml, concluant ainsi que ce niveau initial de Beta HCG était le seul prédicteur de succès pour les injections répétées, en particulier dans les cas avec Beta HCG initial <6000mIU / ml (190).

Comme ils sont disponibles tôt dans la gestion et faciles à interpréter, les niveaux d'hCG de J4 et J7 conservent leur intérêt en tant que facteurs prédictifs de l'efficacité du méthotrexate. Les réductions des taux d'hCG entre J0 et J4 et entre J0 et J7 ont été des facteurs prédictifs dans plusieurs études (189), mais la réduction de l'hCG de J0 à J4 est particulièrement intéressante car elle offre une valeur pronostique précoce et permet une surveillance plus légère des patientes susceptibles d'avoir de

bons résultats ou une seconde injection plus rapide pour les patientes qui en ont besoin (189).

Monika Skubisz et al, dans leur étude menée sur 206 patientes écossaises entre 2006-2011, ont vérifié qu'une baisse du taux sérique de b-HCG entre J0 et J4 après l'injection de MTX constitue un indice précoce de la probabilité de succès du traitement (190).

2. Le taux de progestéronémie :

La valeur prédictive de la progestérone sanguine a reçu peu d'attention dans la littérature. Nazac et al et Lipscomb et al ont rapporté qu'elle n'avait pas de rôle prédictif significatif (189). Cependant, Corsan et al ont montré, bien que dans une petite série de 44 patientes, que les patientes avec progestérone sanguine> 7 ng / ml avaient un risque significativement plus élevé d'échec au méthotrexate (189). Ce constat a été confirmé par l'étude de Bonin (189), considérant le taux préthérapeutique de progestérone sanguin comme facteur statistiquement significatif pour prédire le résultat du traitement au méthotrexate, vu que le taux d'échec du traitement était significativement plus élevé lorsque la progestérone était supérieure à 5 ng / ml.

Dans la même étude, il a été démontré également que pour un score Fernandez de 10 ou moins, le seuil de réussite était de 80%.

3. La taille de la masse annexielle :

Selon Bonin et al, l'hématosalpinx au moment du diagnostic était aussi un facteur prédictif de l'échec du traitement par le méthotrexate. La taille des masses latéro-utérines visibles sur l'échographie augmentait, de même que les taux d'échec, mais cette association n'était pas statistiquement significative (189).

Karnchana Srivichai MD et al, (190) dans leur étude menée sur 106 patientes thaïlandaises avec une grossesse extra-utérine ont trouvé que dans tous les cas

échoués la taille de masse annexielle était supérieure à 3,5 cm de diamètre. Lipscomb et al, ont trouvé un taux de réussite de 90% chez les patientes ayant une taille de masse ectopique entre 3,5 et 4 cm et un taux de réussite de 93% chez ceux ayant des masses inférieures à 3,5 cm. Dans une autre étude incluant des patientes traitées par MTX pour GEU, un taux de succès de 96,6% a été retrouvé lorsque la taille de la masse annexielle était inférieure à 3 cm (190).

4. L'activité cardiaque :

La présence d'activité cardiaque fœtale est considérée comme une contre-indication relative au traitement par le MTX. La plupart des études rapportent une augmentation du taux d'échec lorsque l'activité cardiaque fœtale était présente (190). Ce facteur ne pouvait pas être évalué dans notre étude, car la présence de l'activité cardiaque embryonnaire était un critère d'exclusion.

A partir des résultats de ces différentes études on conclue ainsi que le taux préthérapeutique de b-HCG constitue le meilleur facteur pronostique pour prédire le succès de traitement des GEU par MTX, avec des seuils qui varient selon les auteurs. D'autres études considèrent également le taux de progestéronémie, la taille de la masse annexielle, l'absence d'épanchement péritonéal et d'activité cardiaque comme des prédicteurs du succès du traitement par le MTX.

Dans notre série le taux moyen de b-HCG initial était de 1376 UI/ml, la taille moyenne des MLU est de 2,5 cm, l'activité cardiaque était négative chez toutes les patientes avec un taux de succès global de 95%, ce taux élevé dans notre étude peut être expliqué par la sélection restreinte des cas, selon des indications strictes, notamment le taux initial de B-HCG et la taille de la MLU qui sont diminués dans notre série.

Toutes les patientes ont reçu une injection de MTX en IM. Deux patientes ont nécessité une injection supplémentaire de MTX en IM car la dégression de b-HCG

n'était pas satisfaisante avec une évolution favorable par la suite. Une seule patiente a été opérée, car la cinétique de B-HCG a objectivé une ascension allant de 516 à 735 mUI/l, avec sur le plan clinique une accentuation des algies pelviennes et apparition d'un épanchement péritonéal à l'échographie d'où la réalisation d'une salpingectomie droite.

On conclue ainsi que dans des cas bien choisis, la prise en charge médicale de la grossesse extra-utérine) base de MTX est très efficace. En même temps, il ne faut pas sous-estimer l'importance d'une vigilance et d'une surveillance soignées, car le risque de rupture persiste jusqu'à négativation du taux de b-HCG, même après administration du MTX.

J. Comparaison du traitement médical VS traitement cœlioscopique conservateur :

Hajenius (113) a réalisé une étude prospective contrôlée et randomisée comparant le schéma MTX multidoses et la salpingotomie cœlioscopique. Le taux de succès du traitement médical était de 86 % (succès = chirurgie non nécessaire), et le taux de succès de la cœlioscopie était de 80 % (succès = MTX non nécessaire). Le taux de perméabilité tubaire après la GEU était de 55 % dans le groupe MTX et de 59 % dans le groupe salpingotomie. Les taux de GIU étaient, à 18 mois, de 36 et 43 % respectivement pour le bras MTX et le bras cœlioscopie (12).

Dans cette étude, le traumatisme chirurgical ne semble pas avoir un effet plus délétère que le traitement médical. Cette dernière affirmation confirme le travail de Tolaymat (191) pour lequel la perméabilité tubaire homolatérale est de 81 % après MTX et 72 % après salpingotomie. Fernandez a réalisé une étude randomisée qui compare le MTX par injection in situ échoguidée ou intramusculaire et la cœlioscopie, le taux de succès est identique dans les deux groupes (145). De sa part Sowter a réalisé une

étude randomisée, prospective, multicentrique, incluant 218 femmes. Le traitement par MTX à dose unique s'est révélé moins efficace que la salpingotomie par cœlioscopie (65). Les conclusions de Sowter ont été retrouvées dans d'autres études (192).

Nieuwkerk (193) a comparé l'impact de ces deux traitements sur la qualité de vie des patientes. Pendant les 16 premières semaines, le traitement par MTX est moins bien toléré au niveau physique et psychique que le traitement cœlioscopique. Cette notion doit être connue et expliquée à la patiente avant de choisir le traitement.

Enfin, le traitement par méthotrexate est significativement moins onéreux que la cœlioscopie (12). Une étude de Yao et al (137) a comparé le traitement médical par MTX et le traitement cœlioscopique. Pour 80 patientes, réparties en 2 groupes de taille égale et avec un taux de succès du traitement médical de 90 %, le coût du traitement médical est significativement inférieur au coût de la cœlioscopie. Une autre étude récente de Hidlebaugh et O'Mara (137) a comparé le coût d'un traitement par laparotomie, par cœlioscopie et par MTX en dose unique par voie intramusculaire. Le traitement médical s'est avéré moins coûteux que le traitement chirurgical par laparotomie ou cœlioscopie.

VI. Les complications du traitement médical de la GEU :

Les complications du traitement médical de la GEU peuvent être :

- **Vitales :**

La principale complication à redouter devant de GEU traitée médicalement, est la rupture tubaire. Cette complication pouvant engager le pronostic vital de la patiente. Le risque de rupture persiste jusqu'à négativation du taux sérique de b-HCG.

La mortalité à la suite d'une GEU est exceptionnelle dans les pays développés, vu l'accès rapide des femmes au système de soins, représentant 4,9% des décès maternels.

Dans notre série on n'a déploré aucun cas de décès, pourtant on a noté un cas d'échec de traitement médical avec recours à une salpingectomie.

- **Infectieuses** : Septicémie, Péritonite, elles sont causées par l'infection ovulaire.
- **Les conséquences psychologiques** : Elles peuvent être importantes, la GEU est vécue comme un événement traumatique, avec le sentiment d'une disponibilité insuffisante du corps médical au moment de la GEU, et la peur des douleurs ressenties.
- **Les effets secondaires du traitement médical** : notamment par méthotrexate :

Les effets indésirables sont présents dans 61 % des cas dans le schéma thérapeutique à 4 injections, et dans 24 % à 0 % dans le schéma à 1 injection. Les complications du traitement par méthotrexate sont dose-dépendantes. Il s'agit de : stomatites, colites, cytopénies, perturbations du bilan hépatique. Une exacerbation transitoire des douleurs la première semaine est fréquente, 8 % à 59 % des cas, et doit être distinguée du syndrome fissuraire. Dans l'essai de Sowter *et al*, 24 % des patientes traitées par méthotrexate ont dû être hospitalisées pour douleurs lors du suivi. La moitié (12 %) a été opérée, l'autre moitié a évolué favorablement spontanément (141).

VII. Pronostic et devenir obstétrical après GEU :

Dans les pays développés, la problématique de la prise en charge de la GEU s'est déplacée progressivement du traitement initial vers la fertilité ultérieure qui devient l'enjeu principal pour les patientes, une fois le risque vital est écarté.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à ce sujet de fertilité après traitement de la GEU, afin de comparer les résultats des différentes modalitées thérapeutiques à savoir le traitement chirurgical qu'il soit radical ou conservateur et le traitement médical en matière de taux de GIU ultérieures et de taux de récidive de GEU.

Bouyer et al (107) ont publié en 2003 des résultats concernant la fertilité des patientes après traitement d'une GEU tubaire. Ils montrent que dans un groupe de 1626 femmes ayant eu une GEU entre 1992 et 2000, 741 étaient désireuses d'une nouvelle grossesse et que parmi elle, 578 ont obtenu cette grossesse. Les traitements de la GEU tubaire avaient été un traitement radical (salpingectomie), un traitement chirurgical conservateur (salpingotomie) ou un traitement médical (une injection IM de méthotrexate). Le risque relatif d'obtenir une grossesse intra-utérine était de 0,8 après traitement chirurgical radical, de 1 après traitement chirurgical conservateur et de 1 après traitement médical par méthotrexate.

Bennetot et al (107) ont publié en 2012 la suite de l'analyse du registre d'Auvergne avec des résultats sur la fertilité à 2 ans du traitement pour GEU chez 1064 femmes. Ils observent un taux de traitement chirurgical conservateur de 61 % et un taux de traitement médical par méthotrexate de 11 %. Les taux de grossesse à 2 ans étaient de 76 % dans les deux groupes sans différence significative.

Un essai randomisé évaluant la fertilité après traitement de la GEU tubaire comme critère principal est l'essai multicentrique (17centres entre 2005 et 2009) Demeter publié par Fernandez et al (174) en 2013. La randomisation se faisait entre

Méthotrexate versus salpingotomie + méthotrexate. Les résultats à 2 ans montrent un taux de grossesse intra-utérine de 67% et une récidive de grossesse extra-utérine de 12% après traitement médical. Sans qu'il y ait de différence significative ni pour la récidive des GEU ni pour la fertilité spontanée quel que soit le traitement (107).

De leur part Bonin et al (189) ont étudié la fertilité après un traitement médical pour grossesse extra-utérine et ont trouvé un taux de 80,7% de GIU et de 13,2% pour la récidive de grossesse extra-utérine. Ces résultats étaient tout à fait en accord avec ceux de l'étude DEMETER (189).

Barbarino MONNIER (137) souligne l'importance d'apprécier la perméabilité tubaire chez les patientes traitées pour GEU et qui avaient a priori un désir de grossesse, et d'apprécier aussi le taux de grossesses intra-utérines et le taux de récidives. La perméabilité tubaire est évaluée le plus souvent 2 mois après la négativation du dosage de βhCG par une hystérosalpingographie. Le taux de perméabilités tubaires est compris entre 80 et 85 %, quels que soient la voie d'administration et le produit utilisé. Le taux de conceptions varie de 42 % à 74 % selon les cas et le taux de récidives de la GEU évolue entre 10,6 % et 16,5 % (137).

Stovall (194) a successivement étudié l'effet du méthotrexate (MTX) par voie systémique sur plusieurs jours en cas de GEU non rompue. Dans un premier temps, 100 patientes ont été traitées par MTX à doses multiples et acide folique jusqu'à ce que les b-hCG diminuent de 15 %. Cinquante-huit patientes ont bénéficié d'une hystérosalpingographie 12 semaines après, avec une perméabilité tubaire retrouvée dans 84,5 % des cas, et 37 grossesses (39 %) dont 89 % intra-utérines. Puis, 2 ans après, ils reprennent un traitement médical en IM mais à dose unique de MTX où ils ont inclus 120 patientes. Ils ont retrouvé 82,3 % d'hystérosalpingographie normale 12 semaines après. Près de 80 % de GIU ont été obtenues chez les patientes désireuses

d'un enfant et une moyenne d'obtention de la grossesse était fort rapide : 3,2 ± 1,1 mois (194). Le traitement médical par méthotrexate n'est donc pas délétère sur la fertilité ultérieure en fertilité spontanée.

Ainsi, globalement, le pronostic de la fertilité est plus lié à la patiente elle-même qu'au choix thérapeutique. La rupture de la GEU entraîne surtout un choix thérapeutique univoque mais n'aurait pas de conséquence majeure sur la fertilité par rapport à une GEU non rompue. Ce qui est corroboré par l'absence de différence de taux de grossesse entre traitements radical et conservateur. Ainsi, à la question sur les risques de récidive, les traitements utilisés ne nuisent pas et on préfèrera le traitement médical (9).

Les caractéristiques de la GEU comme sa taille, sa localisation, la notion de rupture tubaire ou le volume initial de l'hémopéritoine ne modifient pas le pronostic de fertilité. En revanche, les antécédents de GEU, de salpingites, de trompes uniques, de chirurgie tubaire, ou l'existence d'adhérences ou de l'altération de la trompe controlatérale modifient profondément le pronostic ultérieur (9).

Pour les patientes sans antécédents, le taux de grossesses intra-utérines est proche de 90 %, alors qu'il n'est que de 30 à 40 % en cas d'antécédents pathologiques. Le taux de récidive est de 5 % sans antécédents et peut atteindre 30 % en cas d'antécédents. Après traitement médical, la fertilité semble équivalente à celle retrouvée après traitement cœlio-conservateur (9).

Au total, l'absence d'antécédent d'infertilité et un âge inférieur à 30 ans sont les éléments prépondérants pour définir les meilleurs facteurs pronostiques après une GEU et cela, quelles que soient les modalités thérapeutiques choisies.

Dans notre série, parmi les 20 patientes traitées, on a noté un échec chez une patiente, 4 patientes ont été perdues de vue. Et seulement 15 patientes ont pu être joignables, ce qui représente 75% du nombre global ; on s'est interrogé sur :

- Le désir éventuel de grossesse après la GEU index.
- Le délai entre la GEU index et la grossesse suivante.
- Le caractère intra ou extra utérin de cette nouvelle grossesse.

Une patiente n'avait pas de désir de grossesse après la GEU index, 5 patientes sont toujours sous contraception orale et 9 patientes ont pu avoir une grossesse intra-utérine après une durée moyenne de contraception de 10 mois, ce qui représente 47,36% des cas. On estime alors que presque 50% des malades traitées par MTX ont préservé leur fertilité. Aucun cas de récidive de GEU n'a été noté. Et aucune patiente n'a bénéficié d'une hystérosalpingographie au décours de la GEU afin d'évaluer la perméabilité tubaire.

CONCLUSION

La GEU est l'une des principales causes de mortalité maternelle, représentant 4,9% des décès maternels dans les pays développés.

Le diagnostic de la GEU est devenu plus précoce grâce au dosage du ß-HCG et à l'échographie endovaginale parfois avant l'apparition des signes cliniques. Ce dépistage a totalement modifié la prise en charge de la GEU dans nos sociétés : d'une urgence chirurgicale, la GEU est devenue, dans certains cas, une affection médicale.

Le traitement de la GEU a en effet évolué en trois phases. Il était initialement chirurgical et réalisé par laparotomie. À partir des années 1980, la prise en charge cœlioscopique est devenue le traitement de référence. Depuis la description princeps par Tanaka et al. en 1982 d'une grossesse interstitielle traitée par méthotrexate, le traitement médical de la GEU se présente comme une véritable alternative au traitement chirurgical dans des indications bien définies, et peut concerner 30 à 50 % des patientes.

Plusieurs études ont été menées pour prouver que l'efficacité du MTX était comparable à celle de la salpingotomie laparoscopique. Cependant, une sélection rigoureuse des cas pour la prise en charge médicale est importante selon des critères bien définis.

Il y a des cas qui se résolvent avec une dose unique de MTX mais d'autres nécessitent une dose supplémentaire. Dans certains cas, une rupture tubaire survient après le MTX, le risque étant de 7 à 14%, et il arrive que des cas ne répondent pas à une dose unique ou multiple de MTX et nécessitant une intervention chirurgicale.

Un tel traitement nécessite une surveillance médicale rigoureuse et une bonne compliance de la patiente. L'intérêt économique de ce traitement a été prouvé par plusieurs auteurs renforçant sa place dans l'arsenal thérapeutique de la GEU.

Plusieurs études ont été menées afin d'analyser la fertilité après GEU et qui ont

montré des résultats comparables quelle que soit la modalité thérapeutique employée, et ont prouvé que le pronostic obstétrical après la GEU est plutôt lié à la patiente elle-même et non pas au type de traitement utilisé.

Les principaux pronostiques permettant de prédire la réussite du traitement médical, sont représentés par le taux préthérapeutique de B-HCG, la taille de l'hématosalpinx, l'épanchement péritonéal et l'activité cardiaque.

A travers la revue de la littérature et notre série, nous avons noté une réussite de 85% par administration d'une seule dose de MTX, et seulement deux patientes ont nécessité une dose supplémentaire. Ces résultats très satisfaisants sont limités par :

- Le faible effectif de notre échantillon.
- Les indications restreintes basées sur la taille de l'hématosalpinx, taux initial de b-HCG et absence de m'activité cardiaque.

Nous proposons à la lumière des résultats de ce travail, d'élargir les indications du traitement médical en matière de grossesse extra-utérine dans notre formation. Qui restent restreintes et prudentes, afin de mieux étudier et élucider les facteurs pronostiques de cette procédure thérapeutique qui prend de plus en plus sa place dans l'arsenal thérapeutique de la GEU.

RESUMES

RESUME:

La GEU correspond à l'implantation de l'œuf en dehors de la cavité utérine, elle constitue l'urgence gynécologique par excellence, pouvant mettre en jeu le pronostic vital mais aussi obstétrical des patientes. Le diagnostic repose sur le trépied clinique, biologique et échographique.

Ainsi, quand le diagnostic de la GEU est posé précocement, la chirurgie aussi bien conservatrice que radicale peut alors être évitée au bénéfice d'une approche médicale toujours conservatrice qui prend de plus en plus sa place dans l'arsenal thérapeutique des GEU.

Nous avons mené une étude rétrospective à propos de 20 cas de grossesse extra-utérine traitées par méthotrexate, colligés au sein du service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de FES, durant une période de 9 ans qui s'étend de janvier 2009 à aout 2017, et nous avons conclu que :

La GEU reste une affection relativement fréquente chez nous avec un taux de 1,09%. L'âge moyen de nos patientes traitées par MTX était de 29 ans, avec un pic de fréquence qui se situe dans les tranches d'âge entre 26 et 35 ans, représentant 55% de nos patientes. Notre échantillon est caractérisé par une faible parité, avec 50 % de nullipares, 30% de primipares et 20% de multipares.

Les facteurs de risques les plus fréquents dans notre série étaient : la contraception orale retrouvée dans 45% des cas, ATCD de fausse couche rencontré chez 20% des patientes et l'ATCD de chirurgie abdomino-pelvienne type césarienne retrouvée chez 15% de nos patientes. Cependant aucune de nos patientes ne présentait d'ATCD de GEU.

L'âge gestationnel moyen au moment de la première injection de MTX était de 5SA dans notre série.

Sur le plan clinique, la triade fonctionnelle classique a été retrouvée chez 60% des cas. Les signes les plus fréquemment retrouvés à l'examen clinique étaient représentés par la sensibilité abdominale chez 45% des cas, les métrorragies ont été objectivées chez 85% des patientes et la sensibilité latéro-utérine dans 65% des cas, alors que la masse LU n'a été retrouvée chez aucune patiente de même que le cri de douglas.

Sur le plan para-clinique, le dosage des β-hCG a été pratiqué chez toutes nos patientes, il a été < 1000 UI/l dans 65 % des cas, sa valeur initiale moyenne dans notre série était de 1376 UI/L. L'échographie a permis d'évoquer le diagnostic en montrant la triade : vacuité utérine, MLU et épanchement dans le Douglas dans 45% des cas.

Avant l'administration du MTX un bilan pré-thérapeutique a été effectué chez toutes les patientes afin d'éliminer ses contre-indications revenant normal.

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de méthotrexate par voie parentérale intramusculaire, dont 18 ont bénéficié d'une seule injection soit un taux de 90% et 2 patientes ont reçu 2 injections en IM vu la baisse non satisfaisante de b-HCG. Avec un taux global de réussite du traitement médical estimé à 95%.

Un seul cas d'échec a été observé dans notre étude, chez une patiente dont l'évolution après injection de MTX a été marquée par l'accentuation des algies pelviennes, l'ascension du taux de b-HCG et l'apparition d'un épanchement péritonéal à l'échographie, d'où l'indication de réaliser une salpingectomie droite. Toutefois aucun décès n'a été déploré dans notre étude.

La surveillance après l'instauration du traitement médical était aussi bien clinique en guettant l'accentuation des algies pelviennes faisant craindre un syndrome fissuraire, que biologique grâce à la cinétique de b-HCG à J4, J7 puis selon un rythme

hebdomadaire jusqu'à négativation du taux de b-HCG. Le délai moyen de négativation dans notre étude était de 17jours.

Ce taux élevé de réussite dans notre étude peut être expliqué par la sélection restreinte des cas, selon des indications strictes notamment le taux initial de B-HCG et la taille de la MLU qui sont diminués dans notre série et également par le faible effectif de notre échantillon.

Parmi les 14 patientes désireuses de grossesse convoquées, 9 patientes ont pu avoir une grossesse intra-utérine après une durée moyenne de contraception de 10 mois, ce qui représente 47,36% des cas. Par contre, aucun cas de récidive de GEU n'a été déploré.

SUMMARY:

Ectopic pregnancy corresponds to the implantation of the egg outside the uterine cavity; it continues to be nowadays one of the surgical emergencies that threatens the life and the fertility prognosis of the woman.

The diagnosis is based on the clinical, biological and ultrasound tripod. Thus, when the diagnosis of EP is made early, both conservative and radical surgery can be avoided in favor of a conservative medical approach that is increasingly taking its place in the therapeutic arsenal of EP.

We conducted a retrospective study of 20 methotrexate-treated cases of ectopic pregnancy, collected in the Department of Gynecology and Obstetrics I in CHU Hassan II of FES during a period of 9 years from January 2009 to August 2017, and we concluded that:

The ectopic pregnancy remains a relatively frequent affection with a rate of 1.09%. The average age of our patients was 29 years old, with a peak frequency in the 26 to 30 age group, representing 35% of our patients 50% of the patients were nulliparous, 30% were primiparous and 20% were multiparous.

The most frequent risk factors in our series were: oral contraception found in 45% of cases, history of spontaneous abortion in 20% of patients and the history of abdominal-pelvic surgery type cesarean found in 15% of our patients. However, none of our patients had antecedent of EP. The average gestational age at the time of the first MTX injection was 5WAin our study

Clinically, the classical functional triad was found in 60% of cases. The signs most frequently found on the clinical examination were represented by abdominal sensitivity encountered in 45% of the cases, vaginal bleeding was observed in 85% of the patients and the sensitivity of the cul-de-sac in 65% of the cases, whereas the LU

mass was not found in any patient, as was the Douglas fir scream.

Para-clinically, the determination of β-hCG was performed in all our patients, it was <1000 IU / l in 65% of cases, its average initial value in our series was 1376 IU / L. Ultrasonography was in favor of the diagnosis by showing the triad: uterine emptiness, LUM and effusion in the Douglas in 45% of cases.

All patients received intramuscular parenteral methotrexate medical therapy, of which 18 received a single injection, and two patients received two IM injections due to unsatisfactory fall of b-hCG. With an overall success rate of medical treatment estimated at 95%. A single case of failure was observed in our study, in a patient whose evolution after injection of MTX was marked by the accentuation of pelvic pain, the rise of b-HCG rate and the appearance of a peritoneal effusion on ultrasound, hence the indication to perform a salpingectomy. However, no deaths were deplored in our study.

Before administration of MTX, a pre-therapeutic assessment was performed in all patients to eliminate its cons-indications, which were normal.

The follow up after the start of the medical treatment was on a clinical level by looking for the accentuation of the pelvic pain in fear of a fissure syndrome, and on a biological level using to the kinetics of b-HCG at D4, D7 then on a weekly rhythm until negativation of b-HCG rate. The average time of negativation in our study was 17 days.

Of the 14 patients wishing to conceive, nine patients had an intrauterine pregnancy after an average duration of contraception of 10 months, which represents 47.36% of cases. On the other hand, no case of EP recidivism was deplored.

ملخص:

الحمل المنتبذ هو استقرار البيضة خارج الرحم، ويعتبر واحدا من بين أهم الحالات المرضية المستعجلة والتي تهدد حياة وخصوبة المرأة، وذلك بالرغم من التقدم الحاصل في مجالات التشخيص والعلاج . تشخيص هذا المرض يعتمد على الأعراض السريرية، الفحوصات الطبية والفحص بالصدى.

عندما يتم تشخيص هذا المرض بشكل مبكر، يمكن تفادي اللجوء الى الجراحة وذلك بالاعتماد على العلاج الطبي الذي استحوذ على مكانة هامة من بين مختلف وسائل علاج الحمل المنتبذ.

أجرينا دراسة رجعية همت 20 حالة حمل منتبذ استفادت من العلاج الطبي والتي تم احصاؤها بمصلحة التوليد وأمراض النساء بالمركز الاستشفائي الجامعي بفاس خلال فترة 9سنوات امتدت ما بين يناير عام 2009 الى غشت 2017

والتي من خلالها استنتجنا ما يلي :

لاحظنا أن الحمل المنتبذ حالة مرضية مرتفعة بمعدل 1.09%، متوسط عمر المريضات هو 29 سنة والنساء الأكثر عرضة يتراوح سنهن بين 26 و 35 سنة.

عوامل الخطر الأساسية التي سجلنا هي: وسائل منع الحمل عن طريق الفم(45%)، جراحة البطن والحوض (15%)، والإجهاض اللاإرادي (20%).

في ما يتعلق بالأعراض السريرية، تم تسجيل الأعراض الثلاثية الكلاسيكية في 60% من الحالات في حين أن الفحص السريري مكن من إيجاد علامات متعلقة بالمرض خصوصا الم البطن، والنزيف عن طريق الفرج،

بالنسبة للفحوصات، تم إجراء الفحص بالدم لمعرفة مستوى هرمون الحمل عند جميع المريضات وكانت النتيجة أقل من 1000 UI/L في 65 % من الحالات ،متوسط مستوى هرمون الحمل في هذه الدراسة هو 1376

في حين أن الفحص بالصدى مكن من تشخيص الحالة بإبراز: رحم فارغ، كتلة خارج الرحم وتكتل في 45% من الحالات.

كل المريضات حصلن على العلاج الطبي المعتمد على مادة الميتوتريكسات، 18 حالة حصلن على حقنة واحدة فيما حصلت مريضتان على حقنتين وذلك لعدم تناقص نسبة هرمون الحمل بشكل كافي، نشير الى ان نسبة

نجاح هذا العلاج تقدر ب 95%.

تم تسجيل حالة فشل وحيدة تتعلق بمريضة ازدادت حدة الامها وكذلك مستوى هرمون الحمل في دمها، كما ان الفحص بالصدى قد اظهر تكتلا لم يسجل من قبل عند تشخيص حالة هاته المريضة، مما دفع بها للخضوع لعملية جراحية مكنت من استئصال الأنبوب الأيمن. تجدر الإشارة الى انه لم يتم تسجيل اية حالة وفاة.

تعتمد المراقبة بعد العلاج على المراقبة السريرية وذلك من اجل البحث عن الأعراض التي قد تشير الى تمزق الأنبوب، وكذلك الأعراض الجانبية للميتوتريكسات. اما مراقبة الفحوص الطبية فتمكن من تتبع تطور مستوى هرمون الحمل في الدم وذلك في اليوم الرابع ثم السابع بعد العلاج، ثم أسبوعيا الى ان يختفي. متوسط مدة اختفائه خلال دراستنا هي 17 يوما.

أخيرا من بين المريضات الأربعة عشر الراغبات في الحمل ، سجلت 47.37 % حالة حمل أخرى عادية داخل الرحم، و لم تسجل عودة نفس الحالة المرضية عند أي من المريضات .

ANNEXE

CNGOF
Accueil

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 (NP1) • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie **A**
Niveau 2 (NP2) • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte	Présomption scientifique **B**
Niveau 3 (NP3) • Études cas-témoins	Faible niveau de preuve **C**
Niveau 4 (NP4) • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas	

Figure N°17 : Les grades et les niveaux de preuve scientifiques selon CNGOF :

REFERENCES

[1]. Goffinet F, Dreyfus M, Madelenat P. Recommandations pour la pratique clinique: prise en charge de la grossesse extrautérine. CNGOF. Gynécologie Obstétrique et fertilité 2004 ;32 :180-185.

[2]. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. N Engl J Med 2009;361:379-87.

[3]. Grossesse extra-utérine, Collège national des gynécologues et obstétriciens français é, université médicale virtuelle francophone.

[4]. Delaroche L, Patrat C Fécondation dans l'espèce humaine. EMC Obstétrique/Gynécologie 2012.

[5]. https://www.google.com/search?q=le+trajet+de+migration+des+spermatozoides&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjt1a3m68jYAhWHthQKHW4jCbYQ_AUICigB&biw=1366&bih=613#imgrc=7Lkz0C_o6dAYUM

[6]. https://www.google.com/search?biw=1366&bih=613&tbm=isch&sa=1&ei=77NTWresNIm1UbKFhMAL&q=la+migration+et+la+nidation+de+l%27embryon&oq=la+migration+et+la+nidation+de+l%27embryon&gs_l=psy-ab.3...52145.55403.0.56255.15.15.0.0.0.0.419.1774.0j9j4-1.10.0....0...1c.1.64.psyab..5.0.0....0.5lDpuKZSPwg#imgdii=AF3JzY6-m-3dwM:&imgrc=UozRtOvmwnqrpM

[7]. Dupuis O., Clerc J., Madelenat P., Golfier F., Raudrant D. Grossesse extra-utérine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-032-A-30, 2009.

[8]. GROSSESSES EXTRA UTERINES DE LOCALISATIONS RARES A propos de 28 cas Analyse des pratiques et proposition de protocoles thérapeutiques pour la Maternité Régionale Universitaire de Nancy, le 22 Février 2013

[9]. Gervaise A, Fernandez H. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2010 ; 39S, F17-F2

[10]. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Grossesse extra-utérine. EMC - Traité de Médecine Akos 2017;12(2):1-5 [Article 3-1355].

[11]. Jennifer Lerouge. Analyse des ´echecs de traitement par m´ethotrexate dans la prise en charge des grossesses extra-ut´erines tubaires : ´etude r´etrospective au CHU d'Amiens entre mars 2012 et f´evrier 2015. M´edecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01233673>

[12]. LOFFREDO.V, TESQUIER.L, PARIS F.X, DEBRUX.J La grossesse extra-utérine. Encycl. Méd. Chir. 1984, 700-A10, 20p.

[13]. MONNIER.J.C, VANTYGHEN.A, VANTYGHEN-HAUDIQUET.M.C, LANCIAU.B, VINATIER.B La grossesse extra-utérine : Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques. A propos de 117 observations relevées d'avril 1976 à septembre 1983. J.Gynécol.Obstet.Biol.Repro 1988, 14,67-75

[14]. PICAUD.A, NLOME-NZE.A.R, OGOWET-IGUMU.N, FAYE.A, LOUNDOU.J La grossesse extra-utérine : Etude de 509 cas traités chirurgicalement au CHU de Libreville. J.Gynecol.Obstet.Biol. Reprod 1989,18 : 714-720

[15]. BRODATY.G. Diagnostic de grossesse ectopique. Rev. Prat. Echographie obstétricale. 1989,3

[16]. ERREGRAGUI.L. Aspects actuels de la grossesse extra-utérine : A propos 82 cas. Thèse .Med.Casa.2003, 203

[17]. Grimes DA. Estimation of pregnancy-related mortality risk by pregnancy outcome,United States, 1991 to 1999. Am J Obstet Gynaecol 2006;194:92-94

[18]. Hopkisson J. The management of ectopic pregnancy. Curr Obstet Gynaecol 2005;15 :343-7.

[19]. Vichnin M, Sammel M, Menon S, Barnhat K. Risk factors for ectopic pregnancy in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynaecol 2006;19:146-7

[20]. Coste J, Jobspira N. Aspects épidémiologiques des grossesses extra-utérines. J Gynaecol Obstet Biol Reprod 1998;17:991-1001.

[21]. Tas EE, Akcay GFY, Avsar AF. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015. Pak J Med Sci. 2017;33(1):13-17. doi: https://doi.org/10.12669/pjms.331.11238, Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial

[22]. Single-doseversustwo-doseadministrationofmethotrexate forthetreatmentofectopicpregnancy:arandomized controlledtrial,

[23]. TaejongSong1,MiKyoungKim2,Mi-LaKim2,YongWookJung2, BoSeongYun2,andSeokJu Seong2, HumanReproduction,Vol.31, No.2pp.332-338,2016 Advanced Accesspublication onDecember23, 2015 doi:10.1093/humrep/dev312

[24]. Methotrexate Treatment of Ectopic Pregnancy: Experience at Nizwa Hospital with Literature Review, Hansa Dhar, Ilham Hamdi, Bhawna Rathi, Oman Medical Journal (2011) Vol. 26, No. 2: 9498 DOI 10. 5001/omj.2011.24

[25]. Fertility Outcome after Treatment of Unruptured Ectopic Pregnancy with Two Different Methotrexate Protocols Afsar Tabatabaii Bafghi, M.D., Fatemah Zaretezerjani, M.D. *, Leila Sekhavat, M.D., Raziah Dehghani Firouzabadi, M.D., Zeynab Ramazankhani, M.D.

[26]. Conservative management of non tubal ectopic pregnancy , Usha Verma ; Diana English, Fertility and Sterility, Vol. 96, No. 6, December 2011, University of Miami Miller School of Medicine, Department of Obstetrics and GynecologyKathleen Brookfield, Copyright ª2011 American Society for Reproductive Medicine.

[27]. Conservative Management of Ectopic Pregnancy: A Provincial Hospital Case Series of Medically Managed Ectopic Pregnancies, Baldueza, et al. June, 2011 Philippine Journal of Obstetrics & Gynecology Volume 35

[28]. Herve Fernandez, Perrine Capmas, Jean Philippe Lucot, Benoit Resch, Pierre Panel and Jean Bouyer,for the GROG, Human Reproduction, Vol.28, No.5 pp. 1247-1253, 2013 Advanced Access publication on March 12, 2013 doi:10.1093/humrep/det037

[29]. CONSERVATIVE MANAGEMENT OF ECTOPIC PREGNANCY, Usha verma, M.D. and NIma Goharkhay, Fertility and Sterility, Vol. 91, No. 3, March 2009, doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.054 Copyright ª2009 American Society for Reproductive Medicine,

[30]. Traitement medical de la GEU par methotrexate, expérience de la matérnité du CHU d'Amiens à propos de 92 cas, M.DELMAS et al.

[31]. PREDICTORS OF SUCCESS OF METHOTREXATE TREATMENT IN WOMEN WITH TUBAL ECTOPIC PREGNANCIES, H. L IPSCOMB et al , the new England journal of medicine, December 23, 1999

[32]. Sobande A, Adeekund N. Facteurs influencing reproductive performance following previous ectopic pregnancy . Saudi Med J 2000;21:1130-1134 .

[33]. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial, Herve ´ Fernandez1,2,3,4,†, Perrine Capmas1,2,4,*,†, Jean Philippe Lucot5, Benoit Resch6, Pierre Panel7 and Jean Bouyer1,4 for the GROG, Human Reproduction, Vol.28, No.5 pp. 1247–1253, 2013 Advanced Access publication on March 12, 2013 doi:10.1093/humrep/det03

[34]. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies, A. NAZAC*, A. GERVAISE*, J. BOUYER†, R. DE TAYRAC*, S. CAPELLA-ALLOUC* and H.FERNANDEZ, Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 181–185 Published online 7 January 2003 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.9

[35]. Epidémiologie de la GEU : incidence facteurs de risque et conséquences. J Bouyer 2003, HOPITAL Bicétre. J Gynecol obstet reproduction

[36]. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopicpregnancy, Susie Lau, M.D., and Togas Tulandi, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada;

[37]. AkdagCirik D,et al, Successratesof single-dose methotrexate and additional dose requirements among women with first and previous ectopic pregnancies, Int J Gynecol Obstet (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.08.017

[38]. Alternative to surgery of treatment of unruptured interstitial pregnancy: 15 cases of medical treatment, Jean-Louis Benifla ~'*, Herv6 Fernandez b, Eric Sebban ~, Emile Dara?, Ren6 Frydman b, Patrick Madelenat, J.-L. Benifla et al. European Journal Of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 70 (1996) 151 156

[39]. Bouyer J, Cost J, Fernandez H, Job Spira N, tabac et grossesse extra-utérine arguments en faveur d'une relation causale, 1998 46 : 93-9.

[40]. Baron Ja, La Vecchia C, Levi F The oestrogenic effect of cigarette smoking in women, AM J obstet gynecol 1990; 162: 502-14.

[41]. Van voorhis BJ , Syrop CH, Hammitt DH, Dunn MS, Snyder DG, Effect of smoking on ovulation functions and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatement, Fertil steril 1990

[42]. Neri A, ECkerling B,Influence of smoking and adrenaline on the utero-tubal insufflation test.Fertil steril 1969.

[43]. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. Am J Prev Med 1999;1(3):208-15

[44]. Tabac et grossesse M. Delcroix (chargé de mission) a,*, C. Gomez (sage-femme tabacologue) Journal de pédiatrie et de puériculture 18 (2005) 75-79.

[45]. Dr Dinesh et al 2017 "Methotraxate : Efficacy and analysis of medical management in tubal PREGNANCY International Journal of Current Research, 9, (03), 48025-48028.

[46]. Chow WH, Daling JR, cates W, Greenberg RS, Epidemiology of ectopic pregnancy, epidemiol Rev 1987, 9: 70-94

[47]. Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Boussuyt PM, Risk factors for ectopic pregnancy, a meta analysis Fertil Steril 1996

[48]. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly TL, Fernanadez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy a comprehensive analysis based on a large case-control of population-based study in France . AM J epidemiol 2003.

[49]. Ahmed AA, Tom BD, Calabrese P. Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac. Fertil Steril 2004;81:1225-8

[50]. Saada M, Job Spira, Bouyer J, Coste J, Fernandez H, German E et al . la récidive du GEU role des antécédants gynécoobstétricaux, des contraceptifs et du tabagisme. Contracep Fertil sex 1997

[51]. Doyle MB, Decherey AH, diamond MP, epidemiology and etiology of ectopic pregnancy.Obstet gynecol Clin north Am 1991;

[52]. Panayouto P, Kaskarelis D, Miettinen OS, Trichopoulos DB, Kalandidi AK, Induced abortion and ectopic pregnancy. AM J obstet gynecol 1972.

[53]. Burkman,Mason, Gold EB, ectopic pregnancy and prior induced abortion contraception 1988;

[54]. Holt VL, Daling jr, Voigt LF, MCknight B, Stergachis A, Chu J et al. Induced abortion and the risk subsequent of ectopic pregnancy Am J public health 1989.

[55]. Daling JR, Chow WJ, Weis NS, ectopic pregnancy in relation to previous induced abortion, JAMA 1985.

[56]. Tharaux-Deneux, Job Spira, Coste J, Spira A, Risk of ectopic pregnancy and previous induced abortion. Am J public health 1998.

[57]. The conservative management of interstitial pregnancy, Karen Jermy, James Thomas, Alex Doo, Tom Bourn, BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology November 2004, Vol. 111, pp. 1283-1288 November 2004, Vol. 111, pp. 1283-1288, DOI: 10.1111/j.14710528.2004.00442.

[58]. Sebban S, Sitbond D, Benifla JL, Renoleau C, Dari E, Madelenat P. Grossesse extra-utérine. Encyc Med Chir (Elsevier Paris) Gynécologie /Obstétrique 1996,5-032-A-30.

[59]. Fernandez H, Coste J, Jobspira N, Paiernik E. Facteurs de risque de la grossesse extra-utérine .Etude de cas témoins dans 7 matérnités de la région parisienne. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000;20:373-79.

[60]. Bouyer J, Rachou E, Gerain E, Fernandez H, Cost J, Poly JL, et al. Risk factors for extra uterine pregnancy in women using an intra-uterine device. Fertility and Sterility 2000;74:5.

[61]. Jobspira N, Cost J, Aubletcuvelier B, Geman E, Fernandez H, Bouyer J, et al. Fréquence de la grossesse extra-utérine et caractéristiques des femmes traitées : Premiers résultats du registre d'Auvergne. La presse médicale 18 Février 1995,24:351-5.

[62]. Gervaise A, Capella-Allouc S, Audibert F, Rongières-Bertrand C, VincentY, Fernandez H. Methotrexate for the treatment of unruptured tubal pregnancy: a prospective nonrandomized study. JSLS 2003;7: 233.

[63]. Single Dose Methotrexate in Treatment of Ectopic Pregnancy: Review of 32 Case, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey, Aysun Aybatlı, Petek Balkanlı Kaplan, Mehmet Alicik, Niyazi Cenk Sayın, Mehmet Ali Yüce, Balkan Med J 2011; 28: 1013 • DOI: 10.5174/tutfd.2009.02161.1 © Trakya University Faculty of Medicine

[64]. Dupuis O, Camaga O, Benifla J, Batllan A, Dhainaut R, Renolleau C, et al . Grossesse extra-utérine. EMC, Gynéco Obstet 2006,5-032-A-30,18p.

[65]. Ramakrishnan K, Scheid DC. Ectopic pregnancy: Forget the "classic presentation" if you want to catch it sooner. The Journal of Family Practice 2006; 55: 388-95.

[66]. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy, Martin C. Sowtera,*, Cindy M. Farquhara, Keith J. Petrieb, Guy Gudexa, British Journal of Obstetrics and Gynaecology February 2001, Vol. 108, pp. 192±203

[67]. Hamdad F, Orfila J, Boulanger JC, Eb F. Infections urogénitales féminines à Chlamydia trachomatis. Meilleures approches diagnostiques. Gynécologie Obstétrique et Fertilité 2004, 32 : 1064-1074.

[68]. Ferkous G. La grossesse extra-utérine (à propos de 117 cas). Thèse de médecine. Fcaulté de médecine et de pharmacie de Rabat 2011, N° 110.

[69]. Ztat RO. Grossesse extra-utérine état des lieux à la maternité de l'hôpital régional de Ben Arous. A propos de 100 cas. Thèse de médecine. Faculté de Médecine Tunis, 2006, N° 183.

[70]. Mimouni F. Grossesse extra-utérine (à propos de 97 cas). Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2009; N° 36.

[71]. Rafia M. Prise en charge de la grossesse extra-utérine au service de gynécoobstétrique "B" (à propos de 86 cas). Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Casa 2006, N° 137.

[72]. Nayama M, Gallais A, Ousmane N, Idi N, Tahirou A, Garbaet M et al. Prise en charge de la grossesse extra-utérine dans les pays en voie de développement : exemple d'une maternité de référence au Niger. Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2006,34 :14-18.

[73]. Aloulou L. Traitement coelioscopique de la GEU, à propos de 143 cas. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Sousse, 2008.

[74]. Ankum WM. Diagnosing suspected ectopic pregnancy. Hcg monitoring and transvaginal ultrasound lead the way. BMJ 2000;321: 1235-6.

[75]. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. Lancet 2005;366:583-91

[76]. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotrophin profile for women with ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2006;107:605-10.

[77]. Kadar N. A method of screening for ectopic pregnancy and its indication. Obstet Gynecol 1981;58:162-6

[78]. Bignardi T, Condous G, Alhamdan D, Kirk E, Van Calster B, Van Huffel S, et al. The hCG ratio can predict the ultimate viability of the intrauterine pregnancies of uncertain viability in the pregnancy of unknown location population. Hum Reprod 2008;23:1964-7.

[79]. Saxon D, Falcone T, Mascha EJ, Marino T, Yao M, Tulandi T.Astudy of ruptured tubal ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1997;90:46-9.

[80]. Barnhart K. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. Obstet Gynecol 1994;84:1010-5.

[81]. Latchaw G, Takacs P, Gaitan L, Geren S. Risk factors associated with the rupture of tubal ectopic pregnancy. Gynecol Obstet Invest 2005;60: 177-80.

[82]. MONNIER-BARBARINO.P. Grossesse extra-utérine : apport des examens para cliniques hors échographie. J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.2003, 32(7) :39-53.

[83]. Menard J-P, Bretelle F, D'Ercole C, Boubli L. Place de la biologie parmi les stratégies diagnostiques de la grossesse extra-utérine. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2011 ; 26, 13—18.

[84]. KAUR.M, VERMA.U, MITTAL.S Markedly elevated serum alpha-fetoprotein is an indicator of extra-uterine pregnancy. Am J.Med.Genetics, 1997,69,1 : 112-113.

[85]. Katsikis I, Rousso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Receiver operator caracteristics and diagnostic value of progesterone and CA125 in the prediction of ectopic and abortive intrauterine gestations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125: 226—32.

[86]. Madendag Y, Col-Madendag I, Kanat-Pektas M, Danisman N. Predictive power of serum CA-125 and LDH in the outcome of first trimester pregnancies with human chorionic gonadotropin levels below discriminatory zone. Arch Gynecol Obstet 2009; 279: 661-6.

[87]. Malatyalioglu E, Ozer S, Kokcu A, Cetinkaya MB, Alper T, Tosun M. CA-125 levels in ruptured and unruptured tubal ectopic pregnancies. J Obstet Gynecol Res 2006 ; 32: 422-7.

[88]. Ardaens Y, Guérin B, Perrot N, Legoeff F. Apport de l'échographie dans le diagnostic de la grossesse extra-utérine. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003; 32 (7) p: 28-38.

[89]. Zinn HL. Ultrasonographic diagnosis of ectopic pregnancy: importance of transabdominal imaging. J Ultrasound Med 1997;16:603-7.

[90]. Kivikoski AI, Martin CM, Smeltzer JS. Transabdominal and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy: a comparative study. Am J Obstet Gynecol 1990;163(1Pt1):123-8.

[91]. Sawyer E, Jurkovic D. Ultrasonography in the diagnosis and management of abnormal early pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2007;50: 31-54.

[92]. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. Hum Reprod 2007;22:2824-8.

[93]. Bedi DG. Chronic ectopic pregnancy. J Ultrasound Med 1984;3: 347-52.

[94]. Mol BW. Serum HCG measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginale sonograophy is inconclusive.FertilSteril 1998;70:972-81.

[95]. Le traitement de la grossesse extra-utérine en l'an 2000 ; H. Fernandez, C. Chapron, J.B. Dubuisson J Gynecol obstet bio de la repro 2000.

[96]. FossumGT,DavajanV,KletzkyOA.Early detection of pregnancy with transvaginal ultrasound. Fertil Steril 1988;49:788-91

[97]. Cacciatore B, Stenman UH, Ylöstalo P. Comparison of vaginal abdominal and vaginal sonography in suspected ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1989;73:770-4.

[98]. Nyberg PA, Mack LA, Brooke Jeffrey R, Laing FC. Endovaginal sonographic evaluation of ectopic pregnancy:a prospective study. AJR Am J Roentgenol 1987;149:1181-6.

[99]. Nyberg DA.Early pregnancy complications:endovaginale sonographic findings correlated with human chorionic gonadotropin levels. Radiology 1988;167:619-22.

[100]. Gazvani MR, Baruah DN, Alfirevic Z, Emery SJ. Mifepristone in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized controlled trial. Hum Reprod 1998;13: 1987-90.

[101]. AckermanTE. Decidual cyst :endovaginale sonographic sign of ectopic pregnancy. Radiology 1993;189:727

[102]. Braffman BH.Emergency department screening for ectopic pregnancy: a prospective US study. Radiology 1994;190:797802.

[103]. Kataoka ML. Evaluation of ectopic pregnancy by magnetic resonance imaging. Hum Reprod 1999;14:2644-50.

[104]. Ardaens Y, Du Masgenêt B-G, Coquel P. Echographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique. Diagnostic précoce de la grossesse intra et extra-utérine. 5ème édition ; Masson, pages 487-500.

[105]. Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic score to determine inclusion criteria for the non surgical treatment of ectopic pregnancy. Hum Reprod 1991; 6: 995-8

[106]. Hallatt J.G. Ectopique pregnancy associated with the intrauterine device: a study of seventy cases. Am J Obstet Gynécol, 1976, 125, 6, 754-758

[107]. Decherney A; Kase N. Conservative surgical management of un ruptured ectopic pregnancy. OBSTETRIC GYNECOL, 1979, 54, 4, 451-455.

[108]. Utilisation du méthotrexate dans les GEU tubaire, M. Lesavre, S. Curinier, P. Capmas, B. Rabischong H. Fernandez, journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2015) 44, 212—219.

[109]. Keita M.A. Grossesse extra utérine : aspects clinique et thérapeutique des grossesses extra utérines au centre de santé de référence de commune IV du district de Bamako à propos de 127 cas. Th.: méd. Bamako 2006; 69p; n°258

[110]. Berger M.J; Taymor M.L. Simultaneous intra-utérine and tubal Pregnancies following ovulation induction.

[111]. Deloia JA. Effects of methotrexate on trophoblast proliferation and local immune responses. Hum Reprod 1998;13:10639.

[112]. Arnholdt H. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. Virchows Arch B Cell Pathol 1991;60:365-72.

[113]. Pisarska MD. Ectopic pregnancy. Lancet 1998;351:1115-20.

[114]. Hajenius PJ. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Lancet 1997;350: 774-9.

[115]. États des lieux et expertise de l'usage hors AMM du méthotrexate en gynécologie obstétrique : travail du CNGOF Evidencebased evaluation and expertise of methotrexate off label use in gynaecology and obstetrics: Work of the CNGOF ;H. Marret A. Fauconnier, G. DubernardH. Misme L. Lagarce, M. Lesavre H. Fernandez,C. Mimoun, C. Tourette S. Curinier,B. Rabishong A. Agostini; journal de Gyne´cologie Obste´trique et Biologie de la Reproduction (2015) 44, 230—236

[116]. Gani M, Baruah D, Alfirevic Z, Emery S. Mifepristone in combi- naison with methotrexate for the medical management of tubal pregnancy: a randomized controlled trial. Hum Reprod 1998;13:1987—90.

[117]. Rosenberg P, Chevret S, Camus E, De Tayrac R, Garbin O, Poncheville L. Medical treatment of ectopic pregnan- cies: a randomized clinical trial comparing methotrexate- mifepristone and methotrexate-placebo. Hum Reprod 2003;18: 1802— 8.

[118]. Rongières C. Grossesse extra-utérine: pour le traitement conservateur médical.Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2007 ;35 :67-69.

[119]. Hahlin M, Bokström H, Lindblom B. Ectopic pregnancy : in vitro effects of prostaglandins on the oviduct and corpus luteum. Fertil Steril, 1987; 47 : 935-940

[120]. STOVALL.R.G, UQLIN.F, BUSTER.J Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. Am.J.Obstet.Gynecol 1996, 162(6):165-170.

[121]. LEMOINE.J.P, DAGORNE.J.M, PAQUET.M, DUVAL.CL, DEM.J. Etude épidémiologique de la grossesse extrautérine.Rev. Fr.Gynécol.Obstet, 1987, 82,3:175-183

[122]. Laatikainen T, Tuomivaara L, Käär K. Comparison of a local injection of hyperosmolar glucose solution with salpingostomy for the conservative treatment of tubal pregnancy. Fertil Steril 1993;60:80-4.

[123]. Robertson DE, Smith W, Moye MA, Brinsden PR, Hansen JN, Lewis PM, et al. Reduction of ectopic pregnancy by injection under ultrasound control. Lancet 1987;1:974-5.

[124]. Maria B, Chaneac M, Stampf F, Ulmann A. Interruption précoce de la pregnancy par un stéroïde antiprogestérone: la mifepristone (RU 486). J Gynecol Obstet Biol Reprod 1988;17:1089-94

[125]. Egger M, Low N, Smith GD, Linblom B, Hermann R screening for chlamydial infection and the risk of ectopic pregnancy in a country in Sweden Med J 1998.

[126]. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1759-6

[127]. Attia L, Boudaya F, Kadri MD, Makhlouf T, Ben Temime R, Chachia A, Koubaa A. Traitement coelioscopique de la grossesse extra-utérine à propos de 166 cas. Maghreb Médical 2007 ; 27 : 466-470.

[128]. Frey C, Poncelet C. Traitement endoscopique de la grossesse extra-utérine. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 39 (2011)

[129]. Rupture de grossesse extra-utérine, https://wp.me/p1hB6m-1IJ;

[130]. Rabischong B, Tran X, Sleiman AA, Larraín D, Jaffeux P, Aublet- Cuvelier B, et al. Predictive factors of failure in management of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate: a general population-based analysis from the Auvergne Register, France. Fertil Steril 2011;95:401—40

[131]. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human cho- rionic gonadotropin cut-off to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertil Steril 2007;87:481—4.

[132]. Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predic- tors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. J Reprod Med 2006;51:87—93

[133]. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cut-off serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2012;116:101—4

[134]. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cut- off value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 2009;92:1203—7.

[135]. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1192—4.

[136]. Krissi H, Peled Y, Eitan R, Bishara A, Goldchmit C, Ben-Haroush a. Single-dose methotrexate injection for treatment of ectopic pregnancy in women with relatively low levels of human cho- rionic gonadotropin. Int J Gynaecol Obstet 2013;121:141—3.

[137]. Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, Meyer NL, Bran DF. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose metho- trexate. Am J Obstet Gynecol 2009;200:338e1—4.

[138]. CNGOF Président : Professeur M. Tournaire Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique – Tome XXI publié le 3.12.1997.

[139]. Elito Jr. J, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. Int J Gynaecol Obstet 1999;67:75-9.

[140]. Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. Hum Reprod 1991;6:995-8.

[141]. Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. Fertil Steril 2004;81:1221—4.

[142]. Canis M, Savary D, Pouly JL, Wattiez A, Mage G. Grossesse extra-utérine : critères de choix du traitement médical ou du traitement chirurgical. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003 ;32 :3S54-3S63.

[143]. Conférence nationale des PU-PH en gynécologie obstétrique. Collège national des gynécologues obstétriciens français. Paris : Masson ;2006

[144]. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single dose MTX. Am J Obstet Gynecol 1998;178:1354-8

[145]. Kooi S. A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancies. Obstet Gynecol Surv 1992;47:739-49

[146]. Fernandez H. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. Hum Reprod 1998;13:3239-43.

[147]. Lipscomb GH. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies NEngl JMed 1999;341:1974-8

[148]. Tzafettas JM. Single high dose of local methotrexate for the management of relatively advanced ectopic pregnancies.FertilSteril1999;71: 1010-3.

[149]. Romero R. Value of culdocentesis in the diagnosis of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1985;65:519-22.

[150]. Vermesh M. Reevaluation of the role of culdocentesis in the management of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:411-3.

[151]. Cartwright PS, Vaughn B, Tuttle D. Culdocentesis and ectopic pregnancy. J Reprod Med 1984;29:88-91

[152]. Dart R, McLean SA, Dart L. Isolated fluid in the cul-de-sac: how well does it predict ectopic pregnancy? Am J Emerg Med 2002;20:1-4

[153]. Gamzu R, Almog B,LevinY,PauznerD,LessingJB,JaffaA,etal.The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. Hum Reprod 2002;17:2585-7

[154]. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Am J Obstet Gynecol, 1986; 154 : 1299-1306

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

[156]. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. Fertil Steril, 1989;

51 : 435-8.

[157]. Stovall TG, Ling FW, Chapman Smith W, Felker R, Rasco BJ, Buster JB. Successful nonsurgical treatment of cervical pregnancy with methotrexate. Fertil Steril, 1988; 50 : 672-4.

[158]. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of 115 ectopic pregnancy. Obstet Gynecol, 1991; 77 : 754-7.

[159]. Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate : an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol, 1993; 168 : 1759-65

[160]. Gervaise A. Conduite à tenir en cas de prise en charge d'une grossesse extra utérine. La revue sage-femme 2003; 3 :21-31

[161]. Feichtinger W, Kemeter P. Treatment of unruptured ectopic pregnancy by needling of sac and injection of methotrexate or PG E2 under transvaginal sonography control Report of 10 cases. Arch Gynecol Obstet 1989; 246 : 85-9.

[162]. Fernandez H, Benifla JL, Lelaidier C, Baton C, Frydman R. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy : 100 cases treated by primary transvaginal injection under sonographic control. Fertil Steril, 1993; 59 : 773-7.

[163]. Darai E, Sitbon D, Benifla JL, Filippini F, Renolleau C, Panel P, Créquat J, Madelenat P. Grossesse extra-utérine : place du traitement médical. Jobgyn, 1996; 4 : 26-34.

[164]. Hoppe DE, Bekkar BE, Nager CW. Single-dose systemic methotrexate for the treatment of persistent ectopic pregnancy after conservative surgery. Obstet Gynecol, 1994; 83 : 51-4.

[165]. Cohen DR, Falcone T, Khalife S, Hemmings R. Methotrexate : local versus intramuscular. Fertil Steril, 1996; 65 : 206-7.

[166]. Fernandez H. Stratégie thérapeutique - Chapitre 8 : Traitement médical. In : Grossesse extra-utérine, Fernandez H, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1997, 54-9

[167]. Alleyassin A,KhademiA,AghahosseiniM,Safd arianL,Badenoosh B, Hamed EA.Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. Fertil Steril 2006;85:1661-6

[168]. Kirk E, Condous G, Calster BV, Haider Z, Huffel SV, Timmerman D, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single- dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy). Hum Reprod 2007;22:858-63.

[169]. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet Gynecol 2003;101:778-84.

[170]. FloK,Bremnes RM, MaltauJM. Laparoscopic methotrexate treatment of ectopic pregnancy: feasibility,efficacy,safety and intrauterine rates. J Obstet Gynaecol 2000;20:292-6.

[171]. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008.

[172]. Hajeniusetal., 2007

[173]. Lipscombetal., 2000).

[174]. Stovall et al.1991, bulletin de pratique de l'ACOG. Prise en charge médicale de la grossesse tubaire. Numéro 3, décembre 1998. Lignes directrices sur la prise en charge clinique des gynécologues obstétriciens. Collège américain des obstétriciens et gynécologues, 1999).

[175]. Barnhart et al.2007.

[176]. Alleyassinetal.,2006;Guvendag Guvenetal.,2010;Hamedetal.,2012;Saadatietal.,2015;Songetal., 2016; Tabatabaii Bafghi et al., 2012)

[177]. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. ChunYang, JingCai, YuhongGeng, YingGao *. Department of Obstetrics and Gynecology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, Chin; 1472-6483/© 2017 Reproductive Healthcare Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved

[178]. AV Dolinko, RA Vrees, GN Frishman, Non-Tubal Ectopic Pregnancies: an Overview and Treatment via Local Injection, The Journal of Minimally Invasive Gynecology (2017), http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.008

[179]. EMC : Grossesse interstitielle, angulaire et cornuale : diagnostic, traitement et futur obste ´ trical, M. Nadi, C. Richard, L. Filipuzzi, L. Bergogne, S. Douvier, P. Sagot .Gyné cologie Obsté trique Fertilité, Sénologie(2017).

[180]. Hysteroscopic management of cornual ectopic pregnancy, Bhaskar Pal, Olayinka Akinfenwa, Kevin HarringtonBJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology September 2003, Vol. 110, pp. 879–880

[181]. prise en charge des autres ectopies annexielles (cornuale, interstitielle, angulaire, ovarienne),O. Jourdain, M. Fontanges, A. Schiano, F. Rauch, J.-M. Gonnet,,Aquitaine Gynécologie, Clinique Jean-Villar, avenue MaryseBastié, 33520 Bordeaux-Bruges

[182]. MARCUS SF, BRINSDEN PR. Primary ovarian pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer: report of seven cases. Fertil Steril 1993; 60: 167-9

[183]. GROSSESSE OVARIENNE, À PROPOS DE 3 CAS.Dalenda Chelli, Chaima Gatri, Fethia Boudaya, Karim Guelmami, Béchir Zouaoui,, Ezzeddine Sfar, Mohamed Bedis Chennoufi, Héla Chell

[184]. http://www.jmig.org/action/doSearch?searchType=quick&searchText=cesarean+scar+ectopic+pregnancy&occurrences=all&journalCode=jmig&searchScope=fullSite&contentType=images&startPage=2#navigation.

[185]. Bringley J, Denefrio C, Rijhsinghani A. Twin cesarean scar ectopic pregnancy treated with systemic and local methotrexate. Am J Obstet Gynecol 2017;216:77.e1-2

[186]. Prise en charge de la grossesse extra-utérine : les autres ectopies (cervicales et abdominales), D. Riethmuller, L. Courtois, R. Maillet, J.-P. Schaal, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Saint-Jacques, avenue du 8-Mai-1945, 25000 Besançon.

[187]. Prognostic value of early hCG changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy , P. Bottin, A. Gnisci, P. Crochet, P. Butzbach, L. Cravello , M. Gamerre, A. Agostini , Gyne ´ cologie Obste ´ trique & Fertilite ´ 42 (2014) 37.

[188]. Traitement ambulatoire de la grossesse extra-utérine, A. Gervaise, La Lettre du Gynécologue - n° 301 - avril 2005

[189]. Yuxin Dai, Guorui Zhang, Lan Zhu, Jinghe Lang, Zhufeng Liu, Routine B-HCG Monitoring for Single-Dose Methotrexate Treatment in Ectopic Pregnancy, The Journal of Minimally Invasive Gynecology (2017), http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.025.

[190]. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases, Lucie Bonin, Cécile Pedreiro, Stéphanie Moret, Gautier Chene, Pascal Gaucherand,Géry Lamblin, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 208 (2017) 23-30

[191]. Predictors of Success of Medical Management of Ectopic Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in United Arab Emirate, POOJA RAJESH VASWANI, Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Aug, Vol-8(8): OC04-OC08

[192]. Tolaymat LL. Reproductive potential after methotrexate treatment of ectopic gestation in a community hospital. J Reprod Med 1999;44: 335-8.

[193]. Lewis-Bliehall C, Rogers RG, Kammerer-Doak DN, Conway SC, AmayaC,ByrnF. Medicalvs.Surgical treatment of ectopic pregnancy. The University of New Mexico's six-year experience. J Reprod Med 2001;46:983-8.

[194]. Nieuwkerk PT. Systemic MTX therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part 1. Impact on patients' health related quality of life. Fertil Steril 1998;70:511-7.

[195]. grossesse extra-utérine : conséquences pour la fertilité ultérieure et facteurs décisionnels d'une prise en charge en assistance médicale à la procréation, C. Rongières, V. Kattygnarath.

[196]. Méthotrexate pour grossesse extra-utérine : quels risques en cas de nouvelle grossesse ?, Laurene LAGARCE et al,

http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2015.12.005, 0040-5957/© 2016 Société fran¸ caise de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[197]. Recommandations pour la pratique clinique, Les pertes de grossesse. Élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français, MISES À JOUR EN GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE 2014

[198]. http://www.cpdpmartinique.com/sites/default/files/images/Protocole%20GEU%20Prise%20en%20charge.pdf