

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de Médecine



**THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES  
EN GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE**

**LA FERTILITE APRES GROSSESSE  
EXTRA-UTERINE TUBAIRE**

Présentée et soutenue le 22/12/2024 par

**Docteur MEZAACHE HOUDA**

Maître-assistante en Gynécologie Obstétrique

**Directrice de thèse : Pr AFRI YAMINA**

**Membres du Jury :**

🎓 **Président : Pr ADDAD BOUZID, Faculté de Médecine d'Alger.**

🎓 **Membre : Pr BELARBI BOUMEDIENE, Faculté de Médecine de Tlemcen.**

🎓 **Membre : Pr MOULAY EL HADJ, Faculté de Médecine d'Oran.**

🎓 **Membre : Pr LAHMAR MANAR, Faculté de Médecine de Constantine.**

# REMERCIEMENTS

*Je remercie tout d'abord Dieu le tout puissant pour toutes ses bénédictions et de m'avoir donné le courage, la force et la volonté pour la réalisation de ce modeste travail.*

## **À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY DE THÈSE, PROFESSEUR BOUZID ADDAD**

**Médecin chef du service de gynécologie obstétrique du CHU Mostapha Alger**

*Je suis très heureuse et fière de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury.*

*Votre réputation vous précède, votre gentillesse extrême, vos compétences pratiques, vos qualités humaines, scientifiques et professionnelles, m'inspirent une grande admiration et un profond respect*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon profond respect et de ma grande reconnaissance.*

## **À MON MAÎTRE ET DIRECTRICE DE THÈSE PROFESSEUR YAMINA AFRI**

**Médecin chef du service de gynécologie obstétrique du CHU Beni Messous, Alger**

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse.*

*Merci pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré*

*Merci pour votre aide et le temps que vous m'avez consacré malgré vos préoccupations*

*Vous étiez toujours présente à mon écoute et à mon aide.*

*Votre modestie, abnégation et votre sérieux m'ont toujours marquée.*

*Vous étiez et vous resterez toujours brillante avec vos qualités humaines, scientifiques, pédagogiques et professionnelles.*

*Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez et espère être à la hauteur de vos attentes.*

*Chère Maître, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

**A MON MAÎTRE ET JUGE LE PROFESSEUR  
BOUMEDIENE BELARBI**

**Médecin chef du service de gynécologie obstétrique de l'EHS mère et enfant, Tlemcen**

*Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail*

*Merci pour votre gentillesse extrême et pour votre modestie qui m'ont beaucoup marquée.*

*Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de ma grande reconnaissance et de mon profond respect pour toutes vos qualités scientifiques et professionnelles.*

**A MON MAÎTRE ET JUGE LE PROFESSEUR ELHADJ  
MOULAY**

**Médecin chef du service de gynécologie obstétrique de l'EHU Oran**

*Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.*

*Merci pour votre gentillesse extrême et pour votre modestie qui m'ont beaucoup marquée.*

*Que ce travail soit le témoin de ma profonde gratitude et reconnaissance et de mon profond respect pour toutes vos qualités scientifiques et professionnelles.*

# **A MON MAÎTRE ET JUGE LE PROFESSEUR MANAR LAHMAR**

**Médecin chef du service de gynécologie obstétrique du CHU de Constantine**

*Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.*

*Vos compétences scientifiques, votre disponibilité, votre sens critique et vos qualités pédagogiques sont gravées dans ma mémoire depuis que j'étais résidente.*

*Durant mon parcours vous avez été d'une aide professionnelle très précieuse.*

*Merci pour toutes les connaissances dont vous nous avez appris*

*Soyez assuré de ma grande reconnaissance et de mon profond respect.*

# **A MON MAÎTRE LE PROFESSEUR ALI SELLABI**

**Ancien médecin chef du service de gynécologie obstétrique de l'EHS mère et enfant, Sidi Mabrouk, Constantine**

*Professeur vous étiez le premier à me mettre sur ce chemin pour entamer ce travail*

*Vous étiez toujours ma source d'inspiration durant ce travail*

*Vous êtes mon maître marqué et brillant toujours par vos innovations dans le domaine de gynécologie obstétrique*

*Malgré vos responsabilités, vous avez su être toujours humble et disponible en tout temps et d'une aide professionnelle très précieuse*

*Je vous suis et je vous serais toujours reconnaissante pour tout ce que vous avez fait et espère être à la hauteur des attentes portées sur moi.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma grande gratitude.*

# DEDICACES

*Je dédie ce travail à :*

***Mes parents** qui m'ont toujours accompagnée durant toutes les étapes de ma vie et tout au long de ce travail.*

*Et ont tout sacrifié pour m'éduquer sur les principes de bonté, d'honnêteté, de responsabilité, de respect et de persévérance.*

*Vous m'avez toujours soutenue et prié pour moi.*

*Merci pour votre disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements que vous m'avez prodigués.*

*Merci d'être mes parents.*

*Que dieu vous protège.*

*A mon cher mari **HAKIM** ; ton soutien ainsi que tes encouragements ne m'ont jamais fait défaut, tu as su toujours trouver les mots qui conviennent pour me remonter le moral dans les moments pénibles.*

*Grace à toi j'ai pu surmonter toutes les difficultés*

*Que le Dieu te protège*

*A mes anges, à mes enfants **ADEM** et **ELINE**, vous êtes ma joie dans cette vie, vous êtes le plus beau cadeau que le Dieu m'a offert, qu'Allah vous protège*

*Mes sœurs **ABIR**, **SOFIA** et **RADIA** ; qui m'ont toujours encouragé et m'ont entouré de leur soutien attentif et affectueux.*

*Ma meilleure amie **BOUSLAH SAMIRA**, médecin spécialiste en pédiatrie, symbole de pureté, de bonté et de dévouement.*

*Au Dr **MANSOURI FAROUK** maître-assistant en médecine nucléaire pour son aide, son encouragement, ses conseils pertinents et précieux, vous étiez toujours à mon écoute et vous m'avez procuré beaucoup de votre temps malgré vos préoccupations.*

*Veuillez agréer l'expression de ma respectueuse reconnaissance et gratitude.*

*Au personnel médical et paramédical et aux sages femmes du service de gynécologie  
obstétrique du CHU de Constantine.*

## REMERCIEMENTS

## DEDICACES

|                                                           |          |
|-----------------------------------------------------------|----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                 | <b>1</b> |
| I. INTRODUCTION .....                                     | 2        |
| II. Problématique .....                                   | 4        |
| III. Objectifs .....                                      | 5        |
| III.1. Objectif principal .....                           | 6        |
| III.2. Objectifs secondaires .....                        | 6        |
| <b>PARTIE THEORIQUE.....</b>                              | <b>7</b> |
| I. Définition .....                                       | 8        |
| II. Rappel anatomique .....                               | 8        |
| II.1. Configuration externe .....                         | 8        |
| II.1.1. Le segment interstitiel (la partie utérine) ..... | 8        |
| II.1.2. L'isthme tubaire .....                            | 8        |
| II.1.3. L'ampoule tubaire .....                           | 9        |
| II.1.4. Le pavillon tubaire .....                         | 9        |
| II.2. Configuration interne .....                         | 9        |
| II.3. Vascularisation .....                               | 10       |
| II.3.1. Les artères .....                                 | 10       |
| II.3.1.1. Les artères tubaires .....                      | 10       |
| II.3.1.2. L'arcade infra-tubaire .....                    | 11       |
| II.3.1.3. La microvascularisation de la trompe .....      | 11       |
| II.3.2. Les veines .....                                  | 11       |
| II.3.3. Les lymphatiques.....                             | 11       |
| II.4. Innervation .....                                   | 11       |
| II.5. Anatomie fonctionnelle de la trompe.....            | 12       |
| II.5.1. La captation de l'ovule .....                     | 12       |
| II.5.2. Le transit de l'œuf .....                         | 12       |
| III. Épidémiologie .....                                  | 13       |
| III.1. Incidence .....                                    | 13       |
| III.2. Les facteurs de risque .....                       | 15       |
| III.2.1. Âge maternel .....                               | 15       |
| III.2.2. Facteurs de risque comportementaux .....         | 16       |
| III.2.3. Anomalies de l'œuf .....                         | 16       |
| III.2.4. Antécédent de GEU .....                          | 17       |
| III.2.5. Antécédents d'infection génitale haute .....     | 17       |
| III.2.6. L'endométriose .....                             | 19       |
| III.2.7. Chirurgie tubaire antérieure .....               | 19       |
| III.2.8. Techniques de reproduction assistée .....        | 19       |
| III.2.9. L'avortement à risque .....                      | 19       |
| III.2.10. Stérilet et antécédent de stérilet .....        | 20       |
| IV. Physiopathologie .....                                | 20       |

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| IV.1. Siège de la nidation .....                                         | 20 |
| IV.2. Modes d'implantation .....                                         | 21 |
| IV.2.1. Implantation superficielle dite intraluminale .....              | 21 |
| IV.2.2. Implantation profonde dite extraluminale .....                   | 22 |
| IV.2.3. Implantation mixte .....                                         | 22 |
| IV.3. Théories étiopathogéniques .....                                   | 22 |
| IV.3.1. Anomalie de captation de l'ovocyte .....                         | 23 |
| IV.3.2. Retard de migration .....                                        | 23 |
| IV.3.3. Reflux tubaire .....                                             | 23 |
| V. Diagnostic de la grossesse extra-utérine .....                        | 23 |
| V.1. Présentation clinique de la grossesse extra-utérine .....           | 24 |
| V.1.1. Interrogatoire .....                                              | 24 |
| V.1.2. Signes cliniques .....                                            | 24 |
| V.1.2.1. Douleurs abdominales .....                                      | 25 |
| V.1.2.2. Aménorrhée .....                                                | 25 |
| V.1.2.3. Les métrorragies .....                                          | 25 |
| V.1.2.4. Autres symptômes .....                                          | 26 |
| V.2. Examen clinique .....                                               | 27 |
| V.2.1. Tension artérielle, fréquence cardiaque .....                     | 27 |
| V.2.2. Palpation abdominale .....                                        | 27 |
| V.2.3. Examen au spéculum .....                                          | 27 |
| V.2.4. Toucher vaginal .....                                             | 27 |
| V.3. Bilan paraclinique .....                                            | 28 |
| V.3.1. Biologie .....                                                    | 28 |
| V.3.1.1. $\beta$ hCG .....                                               | 28 |
| V.3.1.1.1. Cinétique des $\beta$ hCG .....                               | 28 |
| V.3.1.1.2. Seuil de discrimination .....                                 | 29 |
| V.3.1.1.3. Valeur de $\beta$ hCG et risque de rupture tubaire .....      | 30 |
| V.3.1.2. Progestéronémie .....                                           | 30 |
| V.3.1.3. Créatine kinase .....                                           | 31 |
| V.3.1.4. Autres marqueurs sériques .....                                 | 32 |
| V.3.1.4.1. Vascular endothelial growth factor » .....                    | 32 |
| V.3.1.4.2. Métalloprotéase 12 (ADAM-12) .....                            | 33 |
| V.3.1.4.3. Micro-ARN .....                                               | 33 |
| V.3.2. Échographie .....                                                 | 34 |
| V.3.2.1. Signes indirects de GEU .....                                   | 36 |
| V.3.2.1.1. Vacuité utérine .....                                         | 36 |
| V.3.2.1.2. Pseudo sac gestationnel .....                                 | 37 |
| V.3.2.1.3. Hémopéritoine .....                                           | 37 |
| V.3.2.2. Signes directs de GEU .....                                     | 38 |
| V.3.2.2.1. Sac gestationnel extra-utérin .....                           | 38 |
| V.3.2.2.2. Hématosalpinx .....                                           | 39 |
| V.3.2.3. Performance de l'échographie dans le diagnostic de la GEU ..... | 41 |
| V.3.2.4. Limites de l'échographie .....                                  | 41 |
| V.3.2.5. Doppler .....                                                   | 41 |
| V.3.2.5.1. Flux tubaire .....                                            | 41 |
| V.3.2.5.2. Endomètre .....                                               | 42 |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| V.3.2.5.3. Corps jaune .....                                                               | 42 |
| V.3.2.6. Échographie tridimensionnelle .....                                               | 42 |
| V.3.3. Culdocentèse .....                                                                  | 42 |
| V.3.4. Hystérocopie .....                                                                  | 43 |
| V.3.5. Tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique .....                        | 43 |
| V.3.6. Curetage utérin et biopsie endométriale .....                                       | 43 |
| V.3.7. Cœlioscopie diagnostique .....                                                      | 44 |
| VI. Diagnostics différentiels .....                                                        | 44 |
| VII. Formes cliniques .....                                                                | 45 |
| VII.1. Rupture tubaire .....                                                               | 45 |
| VII.2. Hématocèle enkystée .....                                                           | 45 |
| VII.3. Forme pseudo-abortive .....                                                         | 46 |
| VII.4. Forme simulant une salpingite .....                                                 | 46 |
| VII.5. Grossesse molaire extra utérine .....                                               | 46 |
| VII.6. Association grossesse extra-utérine et grossesse intra-utérine (hétérotopique) .... | 47 |
| VII.7. GEU après hystérectomie .....                                                       | 47 |
| VII.8. GEU bilatérale .....                                                                | 47 |
| VII.9. GEU après IVG .....                                                                 | 47 |
| VIII. Stratégie thérapeutique .....                                                        | 47 |
| VIII.1. Traitement médical .....                                                           | 49 |
| VIII.1.1. Mode d'action du méthotrexate .....                                              | 50 |
| VIII.1.2. Effets secondaires .....                                                         | 51 |
| VIII.1.3. Les contre-indications au méthotrexate .....                                     | 51 |
| VIII.1.4. Protocole d'administration du méthotrexate .....                                 | 52 |
| VIII.1.4.1. Injection intramusculaire .....                                                | 53 |
| VIII.1.4.2. Injection in situ .....                                                        | 54 |
| VIII.1.5. Indications .....                                                                | 55 |
| VIII.1.6. Contre-indications .....                                                         | 55 |
| VIII.1.7. Fertilité ultérieure après traitement par méthotrexate .....                     | 56 |
| VIII.2. Traitement chirurgical .....                                                       | 56 |
| VIII.2.1. Les différentes techniques de traitement chirurgical .....                       | 57 |
| VIII.2.1.1. Traitement cœlioscopique .....                                                 | 58 |
| VIII.2.1.1.1. Différents temps opératoires .....                                           | 58 |
| VIII.2.1.1.2. Choix du traitement .....                                                    | 59 |
| A. Traitement conservateur par cœlioscopie : salpingotomie .....                           | 59 |
| B. Autres traitements conservateurs .....                                                  | 61 |
| C. Traitement radical : salpingectomie .....                                               | 61 |
| VIII.2.1.2. Laparotomie .....                                                              | 64 |
| VIII.3. Expectative .....                                                                  | 64 |
| VIII.4. NOUVELLES STRATÉGIES .....                                                         | 65 |
| IX. Grossesses extra-utérines extra tubaires .....                                         | 65 |
| IX.1. Grossesse extra-utérine interstitielle .....                                         | 65 |
| IX.2. Grossesse extra-utérine cervicale .....                                              | 66 |
| IX.3. Grossesse extra-utérine sur cicatrice de césarienne .....                            | 67 |
| IX.4. Grossesse extra-utérine ovarienne .....                                              | 67 |
| IX.5. Grossesse abdominale .....                                                           | 68 |

|            |                                                      |    |
|------------|------------------------------------------------------|----|
| X.         | Fertilité après grossesse extra-utérine .....        | 68 |
| X.1.       | Définitions et vocabulaires .....                    | 69 |
| X.1.1.     | Fécondabilité .....                                  | 69 |
| X.1.2.     | Fécondité .....                                      | 69 |
| X.1.3.     | Fertilité .....                                      | 70 |
| X.1.4.     | L'infertilité .....                                  | 71 |
| X.2.       | Rappel de physiologie .....                          | 72 |
| X.2.1.     | L'ovulation .....                                    | 72 |
| X.2.2.     | Rappel de physiologie de la reproduction .....       | 74 |
| X.3.       | Facteurs impliqués dans la fertilité du couple ..... | 75 |
| X.3.1.     | Âge de la femme .....                                | 75 |
| X.3.2.     | Fréquence des rapports sexuels .....                 | 76 |
| X.3.3.     | Fenêtre de fécondité .....                           | 76 |
| X.3.4.     | Le tabac .....                                       | 77 |
| X.3.5.     | Les maladies sexuellement transmissibles .....       | 77 |
| X.3.6.     | L'IMC .....                                          | 77 |
| X.3.7.     | L'âge de l'homme .....                               | 77 |
| X.3.8.     | Les facteurs environnementaux .....                  | 77 |
| X.4.       | Exploration du couple infertile .....                | 78 |
| X.4.1.     | Exploration féminine .....                           | 78 |
| X.4.1.1.   | Recherche d'une pathologie de l'ovulation : .....    | 78 |
| X.4.1.2.   | Échographie pelvienne .....                          | 78 |
| X.4.1.3.   | Hystérosalpingographie .....                         | 79 |
| X.4.1.4.   | Étude de l'interaction glaire-sperme .....           | 80 |
| X.4.1.5.   | Examens particuliers .....                           | 80 |
| X.4.2.     | Exploration masculine .....                          | 81 |
| X.4.2.1.   | Spermogramme .....                                   | 81 |
| X.4.2.2.   | En deuxième intention .....                          | 81 |
| X.5.       | Les étiologies de l'infertilité .....                | 81 |
| X.5.1.     | Étiologies féminines .....                           | 81 |
| X.5.1.1.   | Troubles de l'ovulation .....                        | 81 |
| X.5.1.1.1. | Anovulations par déficit gonadotrope .....           | 82 |
| A.         | Hyperprolactinémies .....                            | 82 |
| B.         | Déficits gonadotropes avec prolactine normale .....  | 83 |
| X.5.1.1.2. | Insuffisance ovarienne prématurée (IOP) .....        | 83 |
| X.5.1.1.3. | Anovulations chroniques avec hyperandrogénie .....   | 84 |
| A.         | Syndrome des ovaires polykystiques .....             | 84 |
| B.         | Déficit en 21-hydroxylase .....                      | 84 |
| X.5.1.2.   | Causes mécaniques d'infertilité .....                | 85 |
| X.5.1.2.1. | Infertilité tubaire .....                            | 85 |
| A.         | Les anomalies congénitales des trompes .....         | 86 |
| B.         | Kystes para-ovariens et para-tubaires .....          | 86 |
| C.         | Maladie inflammatoire pelvienne (MIP) .....          | 87 |
| D.         | Abcès tubo-ovarien (ATO) .....                       | 87 |
| E.         | Salpingite isthmique noueuse (SIN) .....             | 88 |
| F.         | Hydrosalpinx .....                                   | 88 |
| G.         | Endométriose tubaire .....                           | 89 |

|                                                                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| H. Grossesse extra-utérine (GEU) .....                                                                                                               | 89        |
| X.5.1.2.2. La pathologie cervicale .....                                                                                                             | 90        |
| X.5.1.2.3. L'endométriose .....                                                                                                                      | 90        |
| X.5.1.3. Causes utérines de l'infertilité .....                                                                                                      | 90        |
| X.5.2. Étiologies masculines .....                                                                                                                   | 91        |
| X.6. Prise en charge de l'infertilité .....                                                                                                          | 92        |
| X.6.1. Les moyens thérapeutiques .....                                                                                                               | 93        |
| X.6.1.1. Inductions de l'ovulation « simples » .....                                                                                                 | 93        |
| X.6.1.2. L'insémination intra-utérine (IIU) .....                                                                                                    | 94        |
| X.6.1.3. Techniques d'assistance médicale à la procréation type fécondation in vitro avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïde..... | 94        |
| X.6.2. Choix du traitement de l'infertilité .....                                                                                                    | 94        |
| <b>PARTIE PRATIQUE .....</b>                                                                                                                         | <b>96</b> |
| <b>MATERIEL ET METHODES .....</b>                                                                                                                    | <b>97</b> |
| I. MATERIEL .....                                                                                                                                    | 98        |
| I.1. Population de l'étude .....                                                                                                                     | 98        |
| I.1.1. Population source .....                                                                                                                       | 98        |
| I.1.2. Critères d'éligibilité .....                                                                                                                  | 98        |
| I.1.2.1. Critères d'inclusion .....                                                                                                                  | 98        |
| I.1.2.2. Critères de non inclusion .....                                                                                                             | 98        |
| I.1.2.3. Critères de jugement .....                                                                                                                  | 99        |
| I.2. Echantillonnage .....                                                                                                                           | 99        |
| I.2.1. Taille de l'échantillon .....                                                                                                                 | 99        |
| I.3. Lieu de l'étude .....                                                                                                                           | 100       |
| I.4. Moyens .....                                                                                                                                    | 100       |
| I.4.1. Moyens humains .....                                                                                                                          | 100       |
| I.4.2. Moyens matériels .....                                                                                                                        | 100       |
| I.5. Période d'étude .....                                                                                                                           | 100       |
| II. METHODES .....                                                                                                                                   | 101       |
| II.1. Type de l'étude .....                                                                                                                          | 101       |
| II.2. Déroulement de l'étude .....                                                                                                                   | 101       |
| II.2.1. Interrogatoire .....                                                                                                                         | 101       |
| II.2.2. Examen clinique .....                                                                                                                        | 102       |
| II.2.2.1. Examen Général .....                                                                                                                       | 102       |
| II.2.2.2. La palpation abdominale .....                                                                                                              | 102       |
| II.2.2.3. Examen Gynécologique .....                                                                                                                 | 102       |
| II.2.3. Examens complémentaires .....                                                                                                                | 102       |
| II.2.3.1. Examens biologiques .....                                                                                                                  | 102       |
| II.2.3.2. Échographie transpariétale et endovaginale .....                                                                                           | 103       |
| II.2.3.3. Examen de pré-anesthésie .....                                                                                                             | 103       |
| II.2.4. Méthodes thérapeutiques .....                                                                                                                | 103       |
| II.2.4.1. Traitement médical .....                                                                                                                   | 103       |
| II.2.4.2. Traitement chirurgical .....                                                                                                               | 105       |
| II.2.4.2.1. Salpingotomie .....                                                                                                                      | 107       |

|                                                                                                   |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| II.2.4.2.2. La salpingectomie .....                                                               | 108        |
| II.2.5. Suivi .....                                                                               | 108        |
| II.3. Méthodes statistiques .....                                                                 | 110        |
| II.3.1. Recueil des données statistiques .....                                                    | 110        |
| II.3.2. Traitement des données et analyses statistiques .....                                     | 110        |
| <b>RESULTATS .....</b>                                                                            | <b>113</b> |
| I. RESULTATS .....                                                                                | 114        |
| I.1. Fréquence de la GEU .....                                                                    | 114        |
| I.2. Données épidémiologiques des patientes .....                                                 | 114        |
| I.2.1. Age .....                                                                                  | 114        |
| I.2.2. Origine géographique .....                                                                 | 115        |
| I.2.3. Le niveau socio-économique .....                                                           | 117        |
| I.2.4. Le groupe sanguin .....                                                                    | 117        |
| I.2.5. Le statut rhésus .....                                                                     | 118        |
| I.2.6. L'indice de masse corporelle .....                                                         | 118        |
| I.2.7. Répartition des patientes selon les antécédents .....                                      | 120        |
| I.2.7.1. Les antécédents médicaux .....                                                           | 120        |
| I.2.7.2. Les antécédents chirurgicaux .....                                                       | 121        |
| I.2.7.3. Les antécédents gynécologiques .....                                                     | 122        |
| I.2.7.4. Les données obstétricales .....                                                          | 123        |
| I.2.7.4.1. Les antécédents obstétricaux .....                                                     | 123        |
| I.2.7.4.2. Répartition selon la gestité .....                                                     | 123        |
| I.2.7.4.3. Répartition selon la parité .....                                                      | 124        |
| I.2.7.4.4. Répartition selon les antécédents d'avortement .....                                   | 125        |
| I.2.7.4.5. Le nombre d'enfants .....                                                              | 126        |
| I.2.7.4.6. Les moyens contraceptifs : .....                                                       | 127        |
| I.2.8. Répartition de la population selon les facteurs de risque de grossesse extra-utérine ..... | 128        |
| I.2.8.1. Âge maternel (>35 ans) .....                                                             | 128        |
| I.2.8.2. Antécédent de GEU et de chirurgie tubaire .....                                          | 129        |
| I.2.8.3. Traitement inducteur d'ovulation hors FIV .....                                          | 130        |
| I.2.8.4. Tabagisme .....                                                                          | 130        |
| I.2.8.5. Antécédents d'infection génitale haute .....                                             | 131        |
| I.2.8.6. Antécédents de chirurgie pelvi-abdominale .....                                          | 131        |
| I.2.8.7. Antécédents d'infertilité .....                                                          | 132        |
| I.3. Données cliniques et paracliniques de la population d'étude .....                            | 132        |
| I.3.1. Données cliniques .....                                                                    | 132        |
| I.3.1.1. Le tableau clinique à l'admission .....                                                  | 132        |
| I.3.1.1.1. La triade classique des symptômes .....                                                | 133        |
| I.3.1.1.2. Les douleurs pelviennes .....                                                          | 133        |
| I.3.1.1.3. Les métrorragies .....                                                                 | 134        |
| I.3.1.1.4. Instabilité hémodynamique .....                                                        | 135        |
| I.3.1.1.5. Aménorrhée secondaire .....                                                            | 135        |
| I.3.1.1.6. Asymptomatique .....                                                                   | 135        |
| I.3.1.1.7. L'âge gestationnel .....                                                               | 136        |
| I.3.2. Données paracliniques .....                                                                | 137        |

|            |                                                                       |     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------|-----|
| I.3.2.1.   | Les données de l'échographie .....                                    | 137 |
| I.3.2.1.1. | La taille de la masse latéro-utérine .....                            | 138 |
| I.3.2.1.2. | Siege de la grossesse extra-utérine .....                             | 139 |
| I.3.2.1.3. | Paramètres de l'hématosalpinx .....                                   | 140 |
| I.3.2.2.   | Taux sérique de $\beta$ hCG .....                                     | 141 |
| I.4.       | Données thérapeutiques .....                                          | 142 |
| I.4.1.     | Modalité thérapeutique .....                                          | 142 |
| I.4.1.1.   | Répartition des patientes selon la modalité thérapeutique .....       | 142 |
| I.4.1.2.   | Déroulement du TRT chirurgical .....                                  | 144 |
| I.4.1.2.1. | Siège de la GEU en peropératoire .....                                | 144 |
| I.4.1.2.2. | L'état de la trompe controlatérale en peropératoire .....             | 145 |
| I.4.1.2.3. | Type du TRT chirurgical .....                                         | 146 |
| I.4.1.2.4. | Type du traitement chirurgical selon le nombre d'enfants .....        | 146 |
| I.4.1.2.5. | Surveillance du TRT chirurgical .....                                 | 147 |
| I.4.1.3.   | Déroulement du traitement médical .....                               | 148 |
| I.4.1.3.1. | Succès du TRT médical .....                                           | 148 |
| I.4.1.3.2. | Le nombre d'injection de MTX reçu .....                               | 149 |
| I.4.1.3.3. | Échec du TRT médical .....                                            | 151 |
| I.4.1.3.4. | Échec du TRT médical selon le taux de $\beta$ hCG .....               | 152 |
| I.4.1.3.5. | Effets secondaires du MTX .....                                       | 152 |
| I.5.       | Données du suivi post thérapeutique .....                             | 153 |
| I.5.1.     | L'hystérosalpingographie (HSG) .....                                  | 153 |
| I.5.2.     | Le taux de conception .....                                           | 156 |
| I.5.3.     | Le délai de survenue d'une conception .....                           | 158 |
| I.5.4.     | L'issue de la grossesse .....                                         | 159 |
| I.5.5.     | Taux de Conception selon la modalité thérapeutique .....              | 161 |
| I.5.6.     | Taux de GIU selon la modalité thérapeutique .....                     | 164 |
| I.5.6.1.   | Salpingotomie versus salpingectomie .....                             | 166 |
| I.5.6.2.   | Traitement médical au méthotrexate versus salpingotomie .....         | 169 |
| I.5.6.3.   | Traitement médical versus salpingectomie .....                        | 171 |
| I.5.7.     | Taux de récidence .....                                               | 174 |
| I.5.7.1.   | Taux de récidence selon la modalité thérapeutique .....               | 175 |
| I.5.8.     | Facteurs influençant la fertilité .....                               | 177 |
| I.5.8.1.   | Etat de la trompe controlatérale .....                                | 177 |
| I.5.8.2.   | Age .....                                                             | 178 |
| I.5.8.3.   | Antécédents d'infertilité .....                                       | 179 |
| I.5.8.4.   | Age gestationnel .....                                                | 180 |
| I.5.8.5.   | La parité .....                                                       | 181 |
| I.5.8.6.   | L'analyse de la régression logistique binaire .....                   | 182 |
| I.5.9.     | Facteurs influençant la récidence d'une grossesse extra-utérine ..... | 184 |
| I.5.9.1.   | L'âge .....                                                           | 184 |
| I.5.9.2.   | L'état de la trompe controlatérale .....                              | 184 |
| I.5.9.3.   | Antécédents de chirurgie pelvienne .....                              | 186 |
| I.5.9.4.   | Antécédent de GEU récurrente .....                                    | 187 |
| I.5.9.5.   | Antécédents d'infertilité .....                                       | 188 |
| I.5.9.6.   | Antécédents d'infection génitale haute .....                          | 189 |
| I.5.9.7.   | ATCD d'avortement .....                                               | 190 |

|                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|
| I.5.9.8. L'analyse de la régression logistique binaire ..... | 191 |
|--------------------------------------------------------------|-----|

## **DISCUSSION..... 193**

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Discussion .....                                                    | 194 |
| I.1. Fréquence de la GEU .....                                         | 195 |
| I.2. Données épidémiologiques des patientes .....                      | 196 |
| I.2.1. Age .....                                                       | 196 |
| I.2.2. Origine géographique .....                                      | 200 |
| I.2.3. L'indice de masse corporelle .....                              | 200 |
| I.2.4. Les antécédents obstétricaux .....                              | 201 |
| I.2.4.1. Répartition selon la gestité .....                            | 201 |
| I.2.4.2. Répartition selon la parité .....                             | 201 |
| I.2.4.3. Répartition selon les antécédents d'avortement .....          | 202 |
| I.2.4.4. Le nombre d'enfant .....                                      | 202 |
| I.2.5. Facteurs de risque de la grossesse extra-utérine .....          | 202 |
| I.2.5.1. Âge maternel (>35 ans) .....                                  | 203 |
| I.2.5.2. Antécédent de GEU et de chirurgie tubaire .....               | 204 |
| I.2.5.3. Traitement inducteur d'ovulation hors FIV .....               | 205 |
| I.2.5.4. Tabagisme .....                                               | 206 |
| I.2.5.5. Maladie inflammatoire pelvienne (MIP) .....                   | 207 |
| I.2.5.6. Antécédents de chirurgie pelvi-abdominale .....               | 209 |
| I.2.5.7. Antécédents d'infertilité .....                               | 210 |
| I.2.5.8. Contraception .....                                           | 210 |
| I.3. Données cliniques et paracliniques de la population d'étude ..... | 211 |
| I.3.1. Données cliniques de la population d'étude .....                | 211 |
| I.3.1.1. Le tableau clinique à l'admission .....                       | 211 |
| I.3.1.2. L'âge gestationnel .....                                      | 214 |
| I.3.2. Données paracliniques .....                                     | 215 |
| I.3.2.1. Données de l'échographie .....                                | 215 |
| I.3.2.2. Taux sérique de $\beta$ -hCG .....                            | 217 |
| I.4. Données thérapeutiques .....                                      | 218 |
| I.4.1. Modalité thérapeutique .....                                    | 218 |
| I.4.1.1. Déroulement du TRT chirurgical .....                          | 220 |
| I.4.1.1.1. La voie d'abord chirurgical .....                           | 220 |
| I.4.1.1.2. Sièges de la GEU en peropératoire .....                     | 220 |
| I.4.1.1.3. Type du TRT chirurgical .....                               | 221 |
| I.4.1.1.4. Surveillance du TRT chirurgical .....                       | 222 |
| I.4.1.2. Déroulement du traitement médical .....                       | 222 |
| I.4.1.2.1. Succès du TRT médical .....                                 | 222 |
| I.4.1.2.2. Echec du TRT médical .....                                  | 224 |
| I.4.1.2.3. Effets secondaires du MTX .....                             | 225 |
| I.5. Données du suivi post thérapeutique .....                         | 225 |
| I.5.1. Hystérosalpingographie (HSG) .....                              | 225 |
| I.5.2. Le taux de conception .....                                     | 227 |
| I.5.3. L'issue de la grossesse.....                                    | 228 |
| I.5.4. Délai de survenue de la grossesse .....                         | 229 |
| I.5.5. Taux de conception selon la modalité thérapeutique .....        | 229 |

|                                              |                                                                        |            |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------|
| I.5.5.1.                                     | Salpingotomie versus salpingectomie .....                              | 232        |
| I.5.5.2.                                     | Traitement médical au méthotrexate versus salpingotomie .....          | 237        |
| I.5.5.3.                                     | TRT médical versus salpingectomie .....                                | 240        |
| I.5.6.                                       | Taux de récurrence .....                                               | 242        |
| I.5.6.1.                                     | Taux de récurrence selon la modalité thérapeutique .....               | 243        |
| I.5.7.                                       | Facteurs influençant la fertilité .....                                | 247        |
| I.5.7.1.                                     | Etat de la trompe controlatérale .....                                 | 248        |
| I.5.7.2.                                     | Age .....                                                              | 250        |
| I.5.7.3.                                     | Antécédents d'infertilité .....                                        | 252        |
| I.5.7.4.                                     | Age gestationnel .....                                                 | 254        |
| I.5.7.5.                                     | La parité .....                                                        | 254        |
| I.5.8.                                       | Facteurs influençant la récurrence d'une grossesse extra-utérine ..... | 256        |
| I.5.8.1.                                     | L'âge .....                                                            | 256        |
| I.5.8.2.                                     | L'état de la trompe controlatérale .....                               | 257        |
| I.5.8.3.                                     | Antécédents de chirurgie pelvienne .....                               | 258        |
| I.5.8.4.                                     | Antécédent de GEU récurrente .....                                     | 259        |
| I.5.8.5.                                     | Antécédents d'infertilité .....                                        | 260        |
| I.5.8.6.                                     | ATCD de maladie inflammatoire pelvienne MIP .....                      | 262        |
| I.5.8.7.                                     | ATCD d'avortement .....                                                | 263        |
| <b>LIMITES DE NOTRE ETUDE .....</b>          |                                                                        | <b>265</b> |
| <b>RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES .....</b> |                                                                        | <b>267</b> |
| <b>CONCLUSION.....</b>                       |                                                                        | <b>273</b> |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>           |                                                                        | <b>279</b> |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>      |                                                                        | <b>281</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>                         |                                                                        | <b>312</b> |
| I.                                           | Annexe 1 : LISTE DES FIGURES .....                                     | 313        |
| II.                                          | Annexe 2 : LISTE DES TABLEAUX .....                                    | 316        |
| III.                                         | Annexe 3 : FICHE DE CONSENTEMENT .....                                 | 319        |
| IV.                                          | ANNEXE 4 : FICHE TECHNIQUE .....                                       | 320        |

# *INTRODUCTION*

## **I. INTRODUCTION :**

La grossesse extra-utérine (GEU) ou ectopique, provenant du mot grec « ektopos » signifiant « pas à sa place », correspond à l'implantation du trophoblaste en dehors de l'utérus, le plus souvent dans la trompe de Fallope et particulièrement l'ampoule, la localisation tubaire représente 95% à 99% des grossesses extra-utérines. D'autres localisations telles que les implants ovariens, cervicaux, cornuaux et la cavité péritonéale sont rarement observées (1–3). Dans certaines situations, les femmes enceintes se présentent à un âge gestationnel précoce, ce qui rend très difficile l'identification du site d'implantation. En raison des sites incertains, un nouveau terme plus général, grossesse de localisation indéterminée, a été introduit. Il peut être utilisé jusqu'à ce que le site de la grossesse soit déterminé(4).

La grossesse extra-utérine représente 1 à 2 % de toutes les grossesses(1,5–9), son incidence aurait augmenté dans le monde entier au cours des dernières années, principalement en raison de l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque de la GEU et la mise en œuvre généralisée des techniques de procréation assistée(10,11). Elle varie d'une région à l'autre et même à l'intérieur d'une même région ou d'un même pays, en raison des différences dans la prévalence de ses facteurs de risque, le degré de sensibilisation, l'accès aux soins de santé et les capacités de diagnostic(12,13). Le CDC (Center for Diseases Control) des États Unis d'Amérique a signalé une augmentation de l'incidence des grossesses extra-utérines, passant de 1,9 % à 2,2 % des naissances vivantes entre 1981 et 1991(14). L'incidence réelle en Afrique et dans d'autres régions en développement du monde pourrait être beaucoup plus élevée que cela, jusqu'à 10 fois plus(15), en raison des difficultés à établir un diagnostic précis et du fait que certaines grossesses extra-utérines se résolvent spontanément sans aucune intervention et peuvent donc ne pas être documentées, ainsi que d'une mauvaise documentation(13).

Bien qu'il existe des facteurs prédisposants identifiables à la GEU, ces facteurs ne sont pas totalement indépendants les uns des autres(10). Il est important de se rappeler que les facteurs de risque de la GEU comprennent des antécédents de maladie inflammatoire pelvienne, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin, un âge maternel avancé, le tabagisme, des antécédents de chirurgie tubaire, des antécédents d'infertilité, d'endométriose et les techniques de procréation assistée, en plus de celles-ci, se trouve l'existence d'une GEU antérieure (16–21). Les femmes qui ont déjà eu une GEU sont particulièrement à risque élevé d'avoir une grossesse extra-utérine récurrente (le risque global de GEU est de 6 à 18 %)(5,22). Cependant, il est important de noter que au moins 50 % des femmes atteintes de GEU ne présentent aucun

facteur de risque identifiable(4,23). Les facteurs de risque de la GEU peuvent varier selon les cultures et les races(11).

La grossesse extra-utérine est considérée comme un problème de santé publique, quel que soit le statut socio-économique du pays. Bien que les taux de mortalité maternelle dus à la GEU aient diminué de 1,15 à 0,50 décès pour 100 000 naissances vivantes (24), la GEU demeure l'une des causes majeures de mortalité maternelle au premier trimestre de la grossesse(16,25). C'est une urgence médicale et chirurgicale ; il ne faut en aucun cas méconnaître ce diagnostic chez toute femme en âge de procréer, car il peut s'agir d'une urgence vitale nécessitant une prise en charge chirurgicale immédiate en cas de rupture tubaire (26). Auparavant, 85 % des GEU étaient diagnostiquées après la rupture de la trompe et 15 % avant la rupture. Ce ratio s'est maintenant inversé, ce qui réduit la morbidité et la mortalité maternelles(4,27). Ceci peut s'expliquer par les progrès des moyens de diagnostic, permettant un diagnostic précoce et une prise en charge conservatrice(10).

Les principaux motifs de consultation sont des métrorragies ou des douleurs en début de grossesse(5). La suspicion de GEU justifie la réalisation d'un dosage sanguin de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) chez toute patiente en âge de procréer consultant pour des douleurs pelviennes ou des métrorragies. Le diagnostic est échographique mais n'est pas toujours simple. Un contrôle biologique et échographique toutes les 48 heures est parfois nécessaire pour arriver au diagnostic(1,5,28).

Au cours des dernières décennies, la prise en charge de la GEU a été révolutionnée par le développement et l'amélioration continue de l'échographie endovaginale, qui en association avec le dosage de la bêta gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ hCG) ont permis un diagnostic précoce de la GEU et la prévention des complications(12,29). Par conséquent, la présentation clinique de la GEU a complètement changé d'une pathologie potentiellement mortelle, nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence, à une affection pour laquelle un traitement non chirurgical est également disponible(30), déplaçant ainsi la préoccupation du clinicien de la santé immédiate de la femme vers la préservation de sa fertilité ultérieure.

Le schéma thérapeutique de la GEU était pratiquement toujours chirurgical. Néanmoins, l'arsenal thérapeutique a connu de grandes évolutions, faisant appel à des thérapeutiques de plus en plus large allant de l'abstention au traitement chirurgical radical en passant par le traitement médical par méthotrexate (MTX) (27,31), tout en mettant l'accent de manière innovante sur la conservation de la fertilité (32).

Étant donné que la grande majorité des femmes atteintes de GEU sont maintenant hémodynamiquement stables, la prise en charge médicale par MTX est devenue un traitement de première intention(4,33).

Pour la prise en charge chirurgicale, il existe deux types d'intervention pour la grossesse tubaire : radicale (salpingectomie) et conservatrice (généralement salpingotomie). La salpingectomie était la procédure standard pour la grossesse extra-utérine (34), jusqu'en 1914, Beckwith Whitehouse a réalisé la première salpingotomie(35) et en 1977, la salpingotomie coelioscopique a été rapportée pour la première fois par Bruhat et al(36). Les méthodes conservatrices comme la salpingotomie entraînent certaines complications, comme la persistance du tissu trophoblastique ou la récurrence de la GEU dans la trompe opérée(37); il est donc nécessaire de recueillir davantage de données sur l'efficacité de cette procédure (38). Dans la pratique clinique, le choix de la salpingotomie par rapport à la salpingectomie dépend de nombreux facteurs, notamment l'âge de la patiente, l'état de la trompe, les taux sériques de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et le désir de fertilité future de la patiente.

Chaque traitement présente des avantages et des inconvénients et la principale question toujours en suspens concerne la fertilité après prise en charge d'une GEU(39,40), de ce fait, la meilleure approche est adaptée à l'état de santé de la patiente, au taux de réussite, au taux de complications, aux effets secondaires et aux coûts. Néanmoins, même les résultats en matière de fertilité après l'épisode de GEU sont des variables importantes à prendre en compte dans le choix du traitement(22,27,31).

Quel que soit le traitement utilisé, outre son efficacité, il doit préserver la fertilité des patientes et limiter le risque de récurrence. Cependant, on ne sait toujours pas quel traitement est le meilleur en ce qui concerne la fertilité ultérieure, en particulier, les données sur la réussite du traitement et les taux de fertilité ultérieure dans les cas de GEU sont encore insuffisantes.

Le succès de la méthode pour le traitement de la GEU et ses effets sur les grossesses futures sont des questions importantes qui doivent être étudiées.

## **II. Problématique :**

La problématique de la fertilité après prise en charge des GEU est un sujet d'actualité dans les pays développés, qui devient l'enjeu principal pour les patientes. Les GEU touchent des femmes par définition en âge de procréer et pour une grande partie avec un désir de grossesse.

La question de la fertilité après la prise en charge thérapeutique de la grossesse ectopique est donc primordiale pour ces patientes qui s'inquiètent généralement de leur fertilité ultérieure.

Au cours des 20 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge de la grossesse extra-utérine. La chirurgie laparoscopique conservatrice est actuellement la pierre angulaire du traitement chirurgical des grossesses tubaires, tandis que le traitement par méthotrexate systémique peut cependant offrir de meilleures perspectives de fertilité en évitant un traumatisme chirurgical de la trompe.

Depuis que le pronostic vital lié à cette pathologie n'est qu'exceptionnellement engagé, deux questions sont toujours prises en compte avant de choisir le schéma thérapeutique de la GEU tubaire : l'impact de la modalité thérapeutique à pratiquer sur la fertilité ultérieure et le risque de récurrence de la GEU après ce traitement (41). Par conséquent, ces options thérapeutiques devraient permettre un traitement efficace de la grossesse extra-utérine en plus de limiter le risque de rechute et de préserver la fertilité.

Alors, qu'en est-il des résultats en matière de reproduction pour les patientes atteintes de GEU ? Clarifier l'impact de chaque modalité de traitement sur l'issue naturelle de la grossesse pour aider les patientes avec des grossesses tubaires ayant des besoins en matière de fertilité à choisir le traitement approprié.

Le rôle du traitement dans l'optimisation de la fertilité ultérieure n'a pas été tranché par les études antérieures, Les études liées aux résultats en matière de reproduction des patientes soumises à un traitement pour grossesse extra-utérine ont donné des résultats controversés. Malheureusement, à la connaissance des auteurs, il n'y a toujours pas de consensus sur le traitement de la GEU, et la plupart des études recommandent des recherches supplémentaires comparant l'impact des thérapies de la GEU sur les principaux résultats de la fertilité, y compris la réussite de la grossesse intra utérine et la récurrence d'une GEU(11,31).

Compte tenu de l'importance de cette maladie, de sa prévalence croissante et de la nécessité de trouver le meilleur traitement, la présente étude vise à déterminer si la méthode de traitement (chirurgical ou médical) affecte la fertilité, ainsi que le délai et le pronostic d'une nouvelle grossesse chez les patientes traitées pour une GEU.

### **III. Objectifs :**

Le présent travail a été initié pour apprécier l'issue reproductive des femmes après traitement de la GEU et en rechercher les facteurs associés à la survenue d'une grossesse chez les

patientes après un TRT médical ou chirurgical pour GEU au service de gynécologie obstétrique du centre hospitalo-universitaire Ben Badis Constantine.

Cette étude visait à comparer la fertilité ultérieure et le risque de récurrence d'une GEU chez les patientes ayant eu une GEU, selon le type de traitement qu'elles ont reçu, c'est-à-dire médical au méthotrexate, chirurgical radical par salpingectomie et chirurgical conservateur par salpingotomie.

### **III.1.Objectif principal :**

- L'évaluation de la fertilité ultérieure spontanée chez les patientes qui ont été hospitalisées avec un diagnostic de grossesse extra-utérine (GEU) tubaire.
- Comparer la fertilité et les résultats reproductifs après la prise en charge chirurgicale et médicale de la grossesse extra- utérine tubaire.

### **III.2.Objectifs secondaires :**

- Déterminer la prévalence de la grossesse extra-utérine au sein du service de gynécologie obstétrique du CHU de Constantine.
- Déterminer les facteurs de risque de la grossesse extra-utérine dans notre population d'étude.
- Déterminer les différents facteurs influençant la survenue d'une conception après la grossesse extra-utérine.
- Déterminer les différents facteurs de risque cliniques dans la prédiction des grossesses extra-utérines tubaires récurrentes ou facteurs prédictifs de la récurrence d'une GEU.

*PARTIE  
THEORIQUE*

## **I. Définition :**

La GEU est une grossesse pathologique au cours de laquelle l'implantation de l'ovule fécondé se produit quelque part en dehors de la cavité utérine, généralement dans l'une des trompes de Fallope. La GEU est une anomalie aiguë fréquente en obstétrique et gynécologie. Si elle n'est pas traitée, la grossesse extra-utérine peut devenir une urgence médicale, entraînant des décès liés à la grossesse(7,29,42,43).

## **II. Rappel anatomique :**

La trompe utérine est un conduit musculo-membraneux pair et symétrique qui prolonge latéralement les cornes utérines. Elle livre passage aux spermatozoïdes qui fécondent habituellement l'ovocyte dans son tiers distal. Le canal tubaire fait communiquer les cavités utérine et péritonéale. Les plis de ses parois lui donnent un aspect labyrinthe.

Située dans les mésosalpinx, la trompe présente tout d'abord une direction transversale jusqu'à l'extrémité utérine de l'ovaire, puis elle suit successivement le bord mésovarique, la face médiale de son extrémité tubaire et son bord libre.

### **II.1. Configuration externe** (44–46):

Sa longueur totale en moyenne est de 10 à 12 cm, une trompe de moins de 3 cm est un facteur péjoratif pour une conception physiologique, d'un calibre externe de 2 à 3 mm, la trompe présente 4 segments de dedans en dehors :

#### **II.1.1. Le segment interstitiel (la partie utérine) :**

Non visible, situé dans l'épaisseur du myomètre. Sa longueur est d'environ 10 mm, son diamètre est de 0,2 à 0,4 mm. Il s'ouvre dans la cavité utérine par l'ostium utérin, notons que le diamètre de l'ovule représente le dixième de celui de la partie utérine de la trompe.

#### **II.1.2. L'isthme tubaire :**

Fait suite à la partie utérine, et est situé entre les ligaments rond de l'utérus et propre de l'ovaire. Disposé transversalement, il mesure 3 cm de long et 2 à 4 mm de diamètre. Il est cylindrique, à paroi épaisse et dure à la palpation.

### **II.1.3. L'ampoule tubaire :**

Prolonge l'isthme et mesure 7 cm de long et 8 mm de diamètre. C, elle présente une paroi mince, une consistance molle et une grande compliance. Elle est en rapport étroit avec l'ovaire et représente le site naturel de la fécondation.

### **II.1.4. Le pavillon tubaire :**

C'est l'extrémité distale, est très mobile et évasé en entonnoir. Son sommet fait communiquer la cavité tubaire avec celle du péritoine par un orifice extensible de 2 mm, l'ostium abdominal ce qui explique la possibilité de grossesse extra utérine abdominale. Sa base est festonnée en une série de 10 à 15 franges, d'environ 10 mm de longueur. La plus longue, adhérente au ligament infundibulo-ovarique, est la frange ovarique (nommée frange de Richard). À l'extrémité d'une frange est souvent appendu l'appendice vésiculeux, vestige du conduit paramésonephrique. En cas d'infection, les bords des franges s'unissent et la perméabilité tubaire disparaît entraînant une stérilité tubaire.

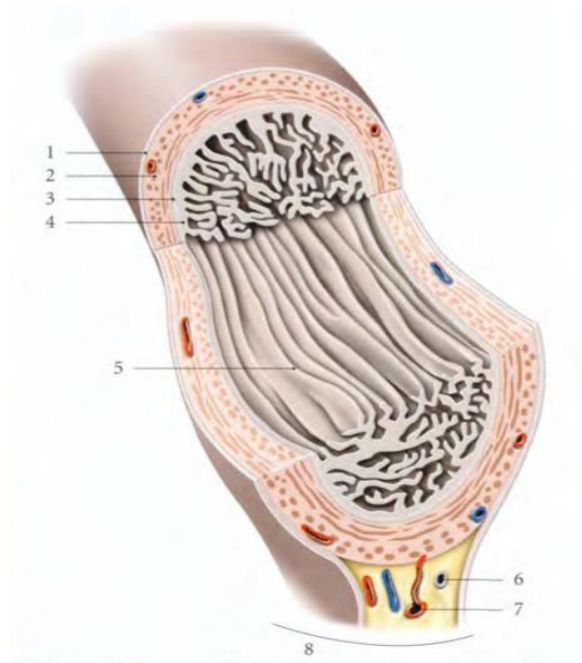
## **II.2. Configuration interne<sup>(44,46)</sup>:**

La trompe est formée de 4 tuniques, de l'intérieur vers l'extérieur :

- La tunique muqueuse, comprend un épithélium de type cylindrique simple avec des épithéliocytes ciliés et des épithéliocytes micro villosités sécrétants. Les sens du battement des cils se fait vers l'ostium utérin, ce qui favorise le transport de l'ovocyte et du zygote. Elle forme des plis muqueux longitudinaux, les plis tubaires. Au niveau de l'isthme des plis secondaires, s'implantent sur les premiers. Les plis secondaires se hérissent de plis tertiaires, de cinquième et même de dixième ordre au niveau de l'ampoule. La pénétration réciproque de ces plis donne à la coupe un aspect labyrinthe. Cette disposition favorise la stagnation des sécrétions et explique les récidives si fréquentes des salpingites.
- La tunique musculaire, ou myosalpinx, comprend schématiquement une couche externe, formée essentiellement de faisceaux longitudinaux et une couche interne de faisceaux circulaires. En réalité, comme le montrent les études en microscopie électronique à balayage, le myosalpinx est constitué d'un réseau continu de fibres enchevêtrées de manière aléatoire. Au niveau de l'isthme, les faisceaux musculaires ont un trajet spiralé oblique vers la muqueuse ; au niveau de l'ampoule, leur taille et leur nombre diminuent progressivement. Cette organisation du myosalpinx engendre une activité contractile

segmentaire et irrégulière qui peut expliquer le mouvement pendulaire, non périodique, des ovocytes.

- La tunique sous-séreuse, richement vascularisée.
- La tunique séreuse est une couche péritonéale.



**Figure 1: trompe utérine configuration interne (46).**

1- Séreuse 2- couche longitudinale 3- couche circulaire 4 – muqueuse 5- plis tubaires

6- epoophoron 7-arcade artérielle infratubaire 8- mesosalpinx

## **II.3. Vascularisation (46):**

La richesse vasculaire de la trompe permet toute intervention sans risque d'ischémie. Les vaisseaux sont situés dans le mésosalpinx où ils forment des arcades vasculaires infratubaires.

### **II.3.1. Les artères :**

#### **II.3.1.1. Les artères tubaires :**

- **Les artères tubaires médiales :** au nombre de 3 à 4, naissent de la terminaison de l'artère utérine. Ils vascularisent essentiellement l'isthme tubaire et s'anastomosent avec l'artère tubaire latérale pour former l'arcade infratubaire.
- **L'artère tubaire moyenne :** volumineuse (80% des cas) se détache soit de la terminaison de l'artère utérine (40%) soit de l'arcade infra-ovarique (60%). Elle rejoint l'arcade infra-tubaire.

- **L'artère tubaire latérale** : branche terminale de l'artère ovarique. Elle irrigue essentiellement l'infundibulum tubaire.

#### **II.3.1.2. L'arcade infra-tubaire :**

Cette arcade artérielle chemine parallèlement à la trompe à distance de 2 ou 3 mm environ. De l'arcade naissent par paire ou par un tronc commun, les artérioles isthmiques (5 à 8), les artérioles ampullaires (12 à 15), et les artérioles infundibulaires (5 à 8).

#### **II.3.1.3. La microvascularisation de la trompe :**

Du réseau artériolaire sous-séreux riche et sinueux dérivent les réseaux séreux et musculaux.

#### **II.3.2. Les veines(44,46) :**

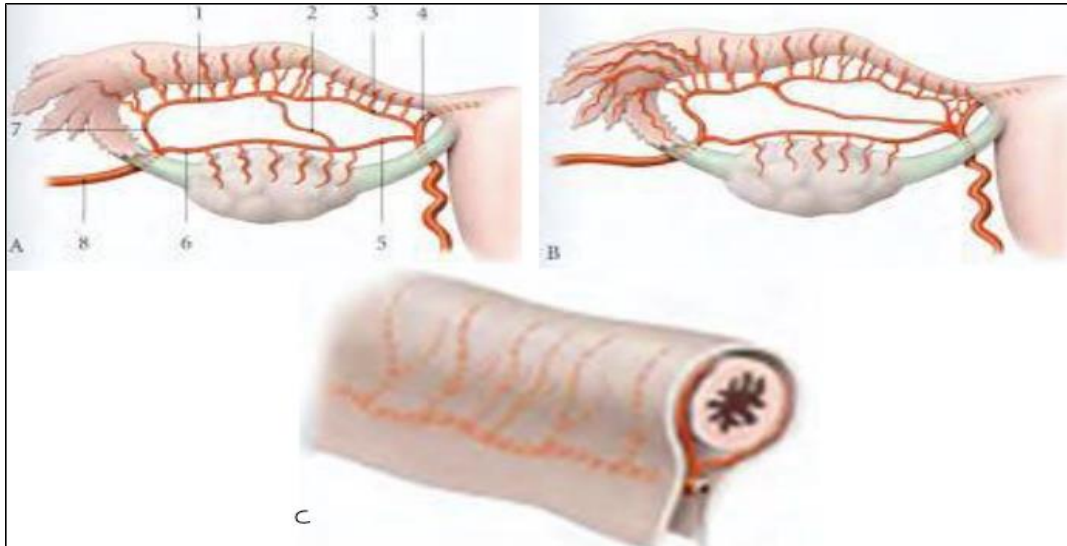
La trompe utérine se draine dans le plexus veineux infra-tubaire, situé dans le mésosalpinx. L'ovaire se draine dans le plexus infra-ovarique ou pampiniforme, situé dans le mésovarium ; les veinules ovariques afférentes entourent les artérioles ovariques. Les plexus infra-tubaire et pampiniforme sont drainés essentiellement par les veines ovariques, et accessoirement par les plexus utérins.

#### **II.3.3. Les lymphatiques(44,46) :**

Ils sont très abondants dans la séreuse et dans les plis. Ils accompagnent les veines et s'unissent aux lymphatiques du corps de l'utérus essentiellement, et de l'ovaire, plus accessoirement.

#### **II.4. Innervation (47,48):**

Les nerfs proviennent essentiellement du plexus ovarique pour la moitié latérale et du plexus utérin pour la moitié médiale, ces nerfs forment une anastomose nerveuse infra-tubaire.



**Figure 2: Vascularisation artérielle des annexes (44,46).**

A. Distribution habituelle (vue postérieure) ; B. Variation (vue postérieure) C. Arcade infra-tubaire et rameaux tubaires

1. Arcade infra-tubaire ; 2. Artère tubaire moyenne ; 3. Artère tubaire médiale ; 4. Artère du fundus utérin ; 5. Artère ovarique médiale ; 6. Artère ovarique latérale ; 7. Artère tubaire latérale ; 8. Artère ovarique

## **II.5. Anatomie fonctionnelle de la trompe**<sup>(46)</sup>:

La trompe présente une double fonction :

- La captation de l'ovule.
- Le transit des gamètes et du zygote.

### **II.5.1. La captation de l'ovule :**

Les franges libres du pavillon mobile deviennent érectiles au moment de l'ovulation et enserrant l'ovaire pour diriger l'ovocyte. Le sens du courant péritonéal entraîne les ovocytes qui auraient pu s'égarer, ce qui explique la migration de l'ovule vers la trompe controlatérale.

### **II.5.2. Le transit de l'œuf :**

L'œuf est entraîné par le courant entretenu par le cil vibratile de l'épithélium tubaire et par les mouvements péristaltiques de la trompe. Cet œuf est amené au niveau de la portion isthmique en trois heures. A ce niveau, la progression est bloquée au niveau de la jonction ampullo-isthmique où il séjourne 72 heures. Ce blocage est sous l'influence du taux élevé d'œstradiol et il est levé lorsque l'imprégnation progestéronique est suffisante. La migration trans-

isthmique s'effectue en 8 heures, l'œuf fécondé arrive dans la cavité utérine 80 heures après l'ovulation.

### **III. Épidémiologie :**

L'épidémiologie de la GEU concerne l'étude de son incidence (nombre ou proportion de nouveaux cas par an), de ses facteurs de risques et de ses conséquences.

#### **III.1. Incidence :**

La grossesse extra-utérine représente un problème de santé majeur pour les femmes en âge de procréer. Son incidence augmente dans le monde entier, ce qui est associé à une augmentation de la prévalence des facteurs de risque de la GEU.

L'incidence des grossesses extra-utérines (GEU) est d'environ 1 à 2 % de toutes les grossesses déclarées dans le monde(5,6,9,49). Elle varie d'une région à l'autre et même au sein des régions et des pays, en raison des différences dans la prévalence de ses facteurs de risque, le degré de sensibilisation, l'accès aux soins de santé et les capacités de diagnostic. On pense que l'incidence est plus élevée dans les pays en voie de développement, mais les chiffres précis ne sont pas connus(7).

L'incidence de la GEU dans les pays développés était de l'ordre de 100 à 175 GEU par an pour 100 000 femmes entre 15 et 44 ans dans les années 1980 (50,51). Une des explications à cette forte augmentation de l'incidence est l'augmentation concomitante du tabagisme chez les femmes et de la modification des pratiques sexuelles entraînant une augmentation de la fréquence des infections sexuellement transmissibles. Au cours des années 2000 l'incidence de la GEU a diminué pour atteindre 95 GEU par an pour 100 000 femmes, ce qui correspond à environ 2 % de toutes les grossesses (52). Les données du registre d'Auvergne indiquaient que cette décroissance ne concernait que les GEU sous contraception (diminution de 29 %), alors que les GEU sans contraception continuaient à augmenter (augmentation de 17 %), probablement liées aux infections à *Chlamydia* persistantes et au fort taux de tabagisme chez les femmes en âge de procréer (1).

Aux États-Unis, environ 1 à 2 % des grossesses sont diagnostiquées comme extra-utérines(53). L'incidence des grossesses extra-utérines est difficile à calculer avec précision en raison du suivi insuffisant des données hospitalières et ambulatoires, mais des études récentes estiment qu'au cours des 25 dernières années, ce chiffre a été multiplié par six(54). Cette

augmentation a été attribuée à trois facteurs : une augmentation des facteurs de risque tels que les maladies inflammatoires pelviennes et le tabagisme chez les femmes en âge de procréer, l'utilisation accrue des techniques de la procréation médicalement assistée et une sensibilisation accrue à cette pathologie(7).

L'incidence réelle en Afrique et dans d'autres régions en développement du monde pourrait être beaucoup plus élevée que cela en raison des difficultés liées à l'établissement d'un diagnostic précis et du fait que certaines grossesses extra-utérines se résolvent spontanément sans aucune intervention et peuvent donc ne pas être documentées, ainsi que d'une documentation médiocre(13). Une fréquence de 3,45 GEU pour 100 naissances vivantes a été rapportée dans la région Sud du Cameroun(55).

Au pays du Maghreb, l'incidence nationale de cette pathologie reste difficile à évaluer. Elle est souvent rapportée par rapport aux taux de naissances.

La GEU est associée à une morbidité et à une mortalité importante, au niveau mondial, la GEU demeure la première cause de mortalité maternelle au premier trimestre de la grossesse(56,57) et représente 4 et 15% du total des décès liés à la grossesse(9,42,58) réalisant un problème majeur de santé publique au premier trimestre de la grossesse(59). Cette mortalité a fortement baissé ces dernières années dans le monde, mais reste toutefois élevée dans les pays en voie de développement où l'accès aux services de santé est limité(7,10).

Aux États Unis, la GEU représente 2,7 % des décès liés à la grossesse, et il convient de maintenir une forte suspicion à l'égard des patientes à risque. Cependant, ce taux de mortalité est en baisse malgré l'augmentation de l'incidence. Entre 1980 et 2007, 876 décès ont été attribués à une grossesse extra-utérine, ce qui représente une baisse de 56,6 % du taux de mortalité entre 1980 à 1984 et 2003 à 2007. Cependant, les disparités selon l'âge et la race persistent. Le taux de mortalité par grossesse extra-utérine était 6,8 fois plus élevé chez les Noirs que chez les Blancs et 3,5 fois plus élevé chez les patientes de plus de 35 ans que chez celles de moins de 25 ans(54).

En France, le rapport sur la mortalité maternelle retrouve respectivement sept décès (2,8 %) sur GEU entre 2001 et 2003, et neuf (4,2 %) entre 2004 et 2006 (60).

Les GEU tubaires sont le type le plus courant et entraînent une morbidité et une mortalité maternelles élevées en cas de rupture. Le taux de rupture des GEU est d'environ 15 % dans les

pays occidentaux, avec une étude rétrospective montrant une augmentation du taux de rupture pendant la pandémie de COVID-19(32).

### **III.2.Les facteurs de risque :**

Bien reconnaître les facteurs de risque permet de réaliser la prévention primaire de la GEU, de cibler les populations à risque en vue d'un dépistage précoce et d'éduquer les patientes traitées afin d'éviter les récides.

Alors que de nombreuses femmes présentant une grossesse extra-utérine ont des antécédents d'un ou plusieurs facteurs de risque bien établis, jusqu'à la moitié des femmes affectées n'ont pas de tels antécédents (7,61). Il est donc essentiel de maintenir un indice de suspicion élevé chez toutes les femmes en âge de procréer qui présentent une aménorrhée, des douleurs abdominales, des saignements vaginaux irréguliers ou des antécédents de grossesse extra-utérine(61).

La plupart des cas de GEU tubaire sont dus à une lésion antérieure de la trompe de Fallope causée par une infection ou une intervention chirurgicale sur les trompes. La probabilité de grossesse extra-utérine est augmentée si plusieurs facteurs de risque sont mis en évidence lors de l'anamnèse, ce qui peut aider à établir un diagnostic rapide.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés pour la grossesse extra-utérine, comme la maladie inflammatoire pelvienne, en particulier avec Chlamydia trachomatis, les chirurgies tubaires, l'utilisation de dispositifs intra-utérins, les partenaires sexuels multiples, le tabagisme, l'induction de l'ovulation par le clomifène, les chirurgies pelviennes antérieures et l'âge(17,20).

Les facteurs de risque de la GEU tubaire sont donc les suivants :

#### **III.2.1. Âge maternel :**

Plus la femme est âgée, plus le risque de grossesse extra-utérine est élevé, car les femmes plus âgées sont plus susceptibles d'avoir été exposées à des lésions tubaires à l'origine de la GEU. Cette augmentation est plus forte après 35 ou 40 ans. La grossesse extra-utérine est rare chez les femmes de moins de 20 ans. Il existe une augmentation de l'incidence de la GEU, qui passe de 1,4 % de toutes les grossesses à l'âge de 21 ans à 6,9 % chez les femmes âgées de 46 ans ou plus(19,62,63).

### **III.2.2. Facteurs de risque comportementaux :**

Il existe une corrélation très importante de type dose–effet entre le tabagisme et le risque de GEU. Le risque de grossesse extra-utérine était directement lié au nombre de cigarettes fumées par jour, avec un risque quadruplé chez les femmes qui fumaient 30 cigarettes ou plus par jour(64).

Il a été démontré que le tabagisme permet de réduire la motilité ciliaire et de prédisposer à la GEU chez les animaux et les êtres humains (20). L'étude expérimentale réalisée in vivo chez le hamster par une équipe californienne(65), a démontré que l'inhalation active ou passive de fumée de cigarette entraînait d'une part un ralentissement du transport des embryons et d'autre part une diminution de l'activité contractile des trompes. La fumée agit par un double mécanisme d'action sur les cellules ciliées et sur les cellules musculaires lisses. Dans cette étude, la contraction des trompes est significativement inhibée à partir de 15 bouffées de cigarette. En cas d'inhalation active, il existe un effet dose-dépendant ; en cas d'inhalation passive, l'effet inhibiteur est rapide et indépendant de la dose. La composition de la fumée inhalée est différente de celle qui se dégage à l'extrémité de la cigarette, la présence d'un composant toxique non encore identifié pourrait expliquer pourquoi dans cette étude le tabagisme passif est encore plus nocif que le tabagisme actif. Ces données expérimentales confirment les données épidémiologiques françaises de Coste (28).

Le tabagisme peut favoriser la rétention de l'embryon dans la trompe en raison de l'altération de la contractilité des muscles lisses et des altérations du microenvironnement de la trompe. Cet effet serait en revanche transitoire puisque l'arrêt du tabac semble ramener le risque de GEU à un niveau intermédiaire entre les fumeuses et les femmes n'ayant jamais fumé. Le pourcentage de GEU attribuable au tabac est quasiment similaire au risque infectieux, il est estimé autour de 30 % (1).

La consommation d'alcool n'a pas été associée jusqu'à présent à un risque accru de grossesse extra-utérine.

### **III.2.3. Anomalies de l'œuf :**

Même si 70 % des GEU sont expliquées par un facteur tubaire, d'autres mécanismes sont possibles. L'étude de Bouyer a montré que sur 1 955 femmes, le risque de GEU augmentait avec l'âge maternel et ceci indépendamment de la plus longue exposition aux divers facteurs de risque. L'odds ratio passe de 1,55 à 28 ans à 5,56 après 40 ans. L'hypothèse d'une

altération chromosomique du produit de la GEU a été avancée pour expliquer la majoration de ce risque mais n'est toutefois pas démontrée(28). Bien que l'on ait constaté que l'aneuploïdie était fréquente dans les grossesses extra-utérines, le taux d'aneuploïdie n'est pas supérieur au taux normal et il est peu probable qu'il soit une cause de grossesse extra-utérine (64).

### **III.2.4. Antécédent de GEU :**

Une grossesse extra-utérine antérieure augmente le risque d'une autre. Les femmes qui ont déjà eu une grossesse extra-utérine, même si elle a été traitée médicalement ou par salpingectomie unilatérale, présentent un risque accru d'avoir une nouvelle grossesse extra-utérine. Une grossesse extra utérine récurrente peut se produire dans jusqu'à un tiers des grossesses après une grossesse extra-utérine (7,61). Cette association est due à la combinaison d'une maladie tubaire sous-jacente à l'origine de la grossesse ectopique ainsi que de nouvelles lésions tubaires résultant de son traitement, l'effet de ces facteurs de risque se cumulant d'une grossesse à l'autre. La récurrence peut être attribuée à un dysfonctionnement tubaire congénital, à des lésions tubaires acquises dues à une maladie inflammatoire pelvienne ou à une intervention chirurgicale tubaire antérieure, qui peuvent toutes empêcher le passage de l'embryon dans la trompe de Fallope. Les femmes présentant des adhérences péri-hépatiques (communément appelées syndrome de Fitz-Hugh-Curtis), une complication de la maladie inflammatoire pelvienne, courent deux fois plus de risque de récurrence de grossesse extra-utérine que les femmes non affectées.

Le nombre de grossesses extra-utérines antérieures est directement corrélé au risque de récurrence. Le risque de développer une nouvelle grossesse extra-utérine est multiplié par dix chez les femmes ayant des antécédents de deux grossesses extra-utérines, par rapport aux femmes ayant des antécédents d'une seule grossesse extra-utérine(7,21). L'observation d'une récurrence controlatérale renforce la théorie de l'inflammation chronique conduisant à une pathologie tubaire en tant que mécanisme primaire d'implantation extra-utérine(7).

### **III.2.5. Antécédents d'infection génitale haute :**

Le principal facteur contribuant au risque de grossesse extra-utérine est la salpingite. La salpingite résulte de causes infectieuses ou de causes inflammatoires comme l'endométriose. Ses séquelles morphologiques sont responsables d'environ de la moitié des épisodes initiaux de grossesse extra-utérine. Les femmes ayant connu des épisodes de maladie inflammatoire

pelvienne sont plus susceptibles d'avoir une GEU (13% après le premier épisode d'infection, 35% après un deuxième épisode et 75% après un troisième épisode)(66).

L'infection endommage la trompe, ce qui empêche une migration normale de l'embryon. Ces infections sont principalement dues à *Neisseria Gonorrhée* et *Chlamydia trachomatis*. Des études antérieures ont montré que près de la moitié des GEU étaient en rapport avec une infection génitale, majoritairement liée à une infection à *Chlamydia trachomatis* en France(67).

Rantsi et al. ont publié en 2016 les résultats d'une grande étude prospective cas-témoin sur l'association entre l'infection à *Chlamydia* et la GEU. Un risque relatif de 1,56 (intervalle de confiance à 95 % [1,20–2,03]) est retrouvé en comparant le groupe GEU aux témoins. Li et al, quant à eux, ont publié un risque relatif ajusté supérieur à 3,18 (intervalle de confiance à 95 % [2,64–3,84])(67). Une étude de biologie moléculaire a montré que l'acide ribonucléique (ARN) de *Chlamydia trachomatis* (CT) était présent dans sept cas sur dix de GEU. Cette étude est intéressante, en effet, la seule détection de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou des anticorps anti-*Chlamydia* ne permet pas de distinguer une infection ancienne d'une infection active. À l'inverse, la détection de l'ARN permet d'affirmer l'existence d'une infection active(28).

Le traitement précoce des infections à *Chlamydia* a prouvé son efficacité en diminuant le risque de GEU. Une politique de dépistage instaurée en Suède, avec réalisation de dépistage sérologique, traitement des partenaires atteints et création de consultations destinées aux jeunes de moins de 35 ans, a permis une décroissance simultanée des taux de GEU et des taux d'infection à *Chlamydia*(1).

Autres infections tubaires tel que les infections par la tuberculose ont été signalées comme conduisant à un endommagement des trompes et augmentant le risque de GEU. Les infections puerpérales des femmes utilisant des lieux d'accouchement insalubres (tels que les maisons des accoucheuses traditionnelles) peuvent endommager les trompes de Fallope et prédisposer à la GEU lors de grossesses ultérieures(62).

La perturbation de l'anatomie tubaire normale due à une infection, à une intervention chirurgicale, à des anomalies congénitales ou à une maladie inflammatoire telle que l'endométriose est une cause majeure de grossesse extra-utérine.

### **III.2.6. L'endométriose :**

L'inflammation et les adhérences des trompes de Fallope résultant d'affections telles que l'endométriose sont des facteurs de risque de grossesse extra-utérine. Par rapport aux femmes ne souffrant pas d'endométriose, les femmes atteintes d'endométriose présentent un risque deux fois plus élevé de grossesse extra-utérine [risque relatif, 1,9 ; intervalle de confiance (IC) à 95 %, 1,8 à 2,1] (68).

### **III.2.7. Chirurgie tubaire antérieure :**

La chirurgie tubaire antérieure, qu'il s'agisse d'une ligature des trompes, chirurgies de réparation des trompes (adhésiolyse tubaire, salpingotomie, fimbrioplastie, etc.) augmentent les risques de grossesse extra-utérine ultérieure. L'incidence de la grossesse extra-utérine après une salpingoplastie ou une salpingotomie pour traiter une maladie tubaire distale est de 15 à 25 % (64).

### **III.2.8. Techniques de reproduction assistée :**

L'avènement des techniques de procréation assistée est désormais associé à un risque accru de GEU (69). Le taux de GEU tubaire suite à une fécondation in vitro serait deux fois plus élevé que le taux suite à une grossesse spontanée (70). Ce taux de prévalence a été attribué à la technique de transfert d'embryons, et peut-être à l'augmentation du nombre d'embryons transférés lors de la fécondation in vitro (FIV). Les femmes ayant des antécédents 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 de l'infertilité. En ce qui concerne les traitements de l'infertilité, une augmentation de risque de GEU a été notée de façon récurrente chez les femmes dont la grossesse a été induite, notamment par citrate de clomifène. La gravité des GEU qui surviennent en cours de procréation médicalement assistée (PMA) tient au taux élevé de grossesses hétérotopiques, c'est-à-dire à l'association d'une GIU et d'une GEU. En cas de grossesse obtenue par PMA, il est donc fondamental de ne pas se contenter de la visualisation d'une GIU active, mais aussi de visualiser attentivement les ovaires et la zone comprise entre l'ovaire et la corne utérine afin de rechercher une GEU associée (1).

### **III.2.9. L'avortement à risque :**

L'avortement à risque est un facteur de risque important de grossesse extra-utérine dans les sociétés où l'avortement est dangereux et restrictif. Dans plusieurs pays d'Afrique

subsaharienne, un grand pourcentage de femmes sont exposées au risque d'infection pelvienne à la suite d'avortements illicites mal pratiqués (71,72). Il a été démontré que ces infections augmentent le risque de grossesse extra-utérine par rapport aux femmes qui n'ont jamais subi d'avortement. La sécurité et l'accès à l'avortement sont désormais reconnus comme une stratégie essentielle pour réduire la prévalence de la GEU dans de nombreux pays africains(62).

### **III.2.10. Stérilet et antécédent de stérilet :**

L'utilisation de certains contraceptifs, notamment les dispositifs contraceptifs intra-utérins, peut augmenter le risque de GEU. En fait, le stérilet prévient mieux les GIU que les GEU. Le risque de GEU est de l'ordre de dix fois plus élevé chez les femmes ayant un stérilet que chez les femmes n'ayant pas de contraception (1), le rôle de la contraception antérieure par stérilet sur la survenue de GEU s'explique probablement par l'existence d'une inflammation persistante. Les dispositifs intra-utérins au cuivre auraient un risque de GEU supérieur à celui des dispositifs intra-utérins à la progestérone (odds ratio = 16,43 versus 4,75)(21). Le risque de grossesse extra-utérine est d'environ 6 % pour le DIU au cuivre contre 50 % pour le DIU au lévonorgestrel (64). Cela s'explique par le fait que le progestatif inhibe les contractions tubaires, ce qui se traduit par un taux d'ectopie plus élevé que celui du DIU au cuivre. Les femmes qui utilisent cette méthode de contraception présente un risque de grossesse extra-utérine deux fois plus élevé (7,5 pour 1000 femmes) si elles conçoivent un enfant, par rapport aux femmes qui n'utilisent aucune méthode de contraception (3,5 pour 1000 femmes)(64).

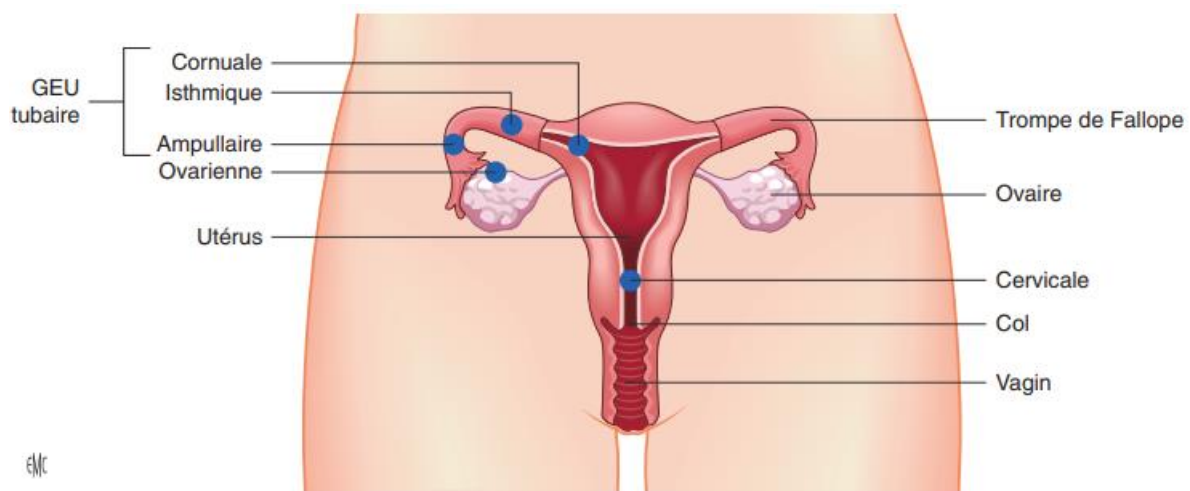
## **IV. Physiopathologie :**

### **IV.1. Siège de la nidation :**

La localisation tubaire est la plus fréquente (96 à 99 % des cas)(1,5,73,74). Dans 92 % des cas, la GEU est localisée dans l'ampoule (7). Anatomiquement, ce segment est large et extensible. Les signes cliniques sont donc relativement tardifs et la rupture de la trompe est précédée d'un syndrome fissuraire. L'isthme est une localisation plus rare (12%). Il est de petit calibre et peu extensible, du fait de la forte musculature tubaire : les signes cliniques sont donc précoces avec une évolution rapide vers la rupture. Les localisations interstitielles sont rares (2 %), la rupture est la règle, elle se produit dans une zone très vascularisée. En cas de localisation pavillonnaire (11%), la trompe n'est pas distendue. Le risque de rupture est faible. Ces GEU peuvent guérir spontanément par « avortement tuboabdominal »(1,61). Les

localisations ovariennes sont rares (moins de 1 %). Le trophoblaste peut siéger en surface de l'ovaire ou en profondeur dans le corps jaune. Les GEU abdominales pures correspondent à l'implantation du trophoblaste sur le péritoine. Elles sont exceptionnelles et posent le problème de la date et du type d'intervention, soit immédiatement, soit lorsque la viabilité fœtale est atteinte(1,28).

La localisation d'une petite proportion de grossesses extra-utérines est inconnue et celles-ci sont appelées « grossesse de localisation inconnue(13).



**Figure 3: Localisation des grossesses extra-utérines(1).**

## **IV.2. Modes d'implantation :**

Trois modes d'invasion trophoblastique sont possibles.

### **IV.2.1. Implantation superficielle dite intraluminaire :**

C'est le cas dans 56 % des grossesses ampullaires. Le trophoblaste s'implante superficiellement sur la muqueuse tubaire. La grossesse se développe dans la lumière tubaire, l'apport vasculaire est faible. La musculature n'est le plus souvent pas concernée (85 % des cas). Dans ce cas, la rupture tubaire est un phénomène progressif lié à l'accumulation de sang dans la trompe, elle est précédée de saignements qui s'extériorisent par la trompe. Ces saignements pourront parfois décoller l'œuf et entraîner une guérison spontanée. Ce type d'implantation permet de comprendre l'un des intérêts du test au bleu lors de la coelioscopie pour GEU, ce test pourrait permettre une fois le diagnostic de GIU éliminé, de « laver » la

trompe sous pression et ainsi de décoller une GEU débutante dont l'implantation est superficielle et qui n'a pas de traduction macroscopique(28).

#### **IV.2.2. Implantation profonde dite extra-luminale :**

Cette implantation est rare et ne concerne que 7 % des cas. Le trophoblaste se développe en dehors de la lumière, et dans plus de 80 % des cas, la muqueuse et la musculature tubaire sont respectées(28).

#### **IV.2.3. Implantation mixte :**

Ce mode d'implantation est fréquent concernant 37 % des GEU ampullaires. Dans la grande majorité de ces cas, on observe des lésions de la muqueuse et de la musculature tubaire (81 % des cas). Le trophoblaste envahit la musculature tubaire et peut même dépasser la musculature et continuer à se développer entre le péritoine et celle-ci. L'apport vasculaire est important. Dans ces cas, les ruptures tubaires sont les plus hémorragiques.

On retiendra que l'implantation est le plus souvent intraluminale ou mixte avec, dans le premier cas, un respect de la musculature et, dans le deuxième, une atteinte de celle-ci. La connaissance du mode d'invasion trophoblastique serait intéressante puisqu'elle permettrait de proposer un traitement médical ou un traitement chirurgical conservateur dans les cas d'implantation intraluminale et un traitement radical dans celui d'implantation mixte ou extra-luminale.

On peut également distinguer deux modes d'implantation selon que la GEU s'implante en regard ou non du mésosalpinx. Cette différence semble avoir une traduction clinique ; ainsi Kemp a montré que sur 21 cas de GEU tubaires, les 13 GEU évolutives s'implantent toutes en regard du mésosalpinx tandis que sept des huit GEU non évolutives sont implantées du côté opposé au mésosalpinx. Cette distinction qui semble accessible au Doppler couleur pourrait participer au choix thérapeutique(1,4,28,64).

### **IV.3. Théories étiopathogéniques :**

Le trophoblaste ne peut s'implanter que lorsque le blastocyste est sorti de la zone pellucide, soit 4 à 5 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 quatrième et le septième jour. Trois théories existent.

#### **IV.3.1. 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.

#### **IV.3.2. Retard de migration :**

La trompe n'assure pas le transport embryonnaire de façon correcte et 4 à 5 jours après l'ovulation l'œuf est toujours dans la trompe. La cause peut être hormonale ou mécanique. La progestérone favoriserait la migration de l'œuf dans la trompe, alors que l'œstradiol la freinerait. Un excès d'œstradiol serait donc susceptible d'induire cet asynchronisme. Ceci pourrait expliquer l'augmentation d'incidence des GEU chez les femmes qui ont une insuffisance lutéale (1,28). Les causes mécaniques sont plus évidentes. Il peut s'agir de perturbations des cellules musculaires lisses tubaires ou des cellules ciliées. Les arguments en faveur de cette théorie sont très nombreux : rôle délétère de la chirurgie tubaire ; fréquence des adhérences lors des GEU ; fréquence des lésions de la trompe proximale chez les patientes ayant présenté une GEU ; déciliation fréquente chez les patientes porteuses de stérilet et rôle du tabac.

#### **IV.3.3. Reflux tubaire :**

C'est une théorie décrite en 1963(28). Le blastocyste arrive normalement dans la cavité utérine, mais sous l'effet de perturbations hormonales il est renvoyé dans la trompe 6 à 7 jours après l'ovulation, à une date où le trophoblaste est un tissu particulièrement agressif (1). Ce mécanisme permet d'expliquer les GEU après fécondation in vitro (FIV). À ces mécanismes s'ajoute le cas des transferts embryonnaires après FIV lors desquels un ou plusieurs embryons peuvent sous pression passer directement du cathéter intracervical aux trompes.

### **V. Diagnostic de la grossesse extra-utérine :**

La prise en charge de la grossesse extra-utérine s'est considérablement améliorée ces derniers temps, grâce aux progrès des technologies de diagnostic, qui ont rendu possible un diagnostic précoce et précis. Échographie endovaginale à haute résolution , avec une précision de 90 % , une sensibilité de 87 à 99,0 % et une spécificité de 94 à 99,9 % (13). Un faible niveau de discrimination de  $\beta$ -hCG (1 500 mUI/ml) est un outil très utile pour le diagnostic précoce de

la grossesse extra-utérine (75). Cela a rendu possible l'utilisation d'options thérapeutiques non invasives (13).

## **V.1. Présentation clinique de la grossesse extra-utérine :**

Chaque femme sexuellement active en âge de procréer qui présente des douleurs abdominales ou des saignements vaginaux devrait faire l'objet d'une recherche d'une GEU, qu'elle utilise une contraception ou non (5). Les femmes qui tombent enceintes et qui présentent des facteurs de risque importants connus doivent être évaluées pour une éventuelle grossesse extra-utérine, même en l'absence de symptômes.

### **V.1.1. Interrogatoire :**

La première étape de cette stratégie diagnostique est l'interrogatoire, il recherche l'ensemble des facteurs de risque précédemment décrits.

L'interrogatoire doit être méticuleux Il précise la durée et le rythme habituel des cycles, la date des dernières règles, tout en faisant récapituler les cycles antérieurs. On précisera surtout les antécédents obstétricaux (fausses couches éventuelles) et les antécédents gynécologiques infectieux (salpingites). On recherchera la notion de traitement pour stérilité (traitement médical ou chirurgical), enfin l'existence d'une GEU antérieure ; la notion de contraception par DIU ou microprogestatif(49,62,76).

### **V.1.2. Signes cliniques :**

La symptomatologie est hétérogène, allant de la forme asymptomatique de découverte fortuite (par exemple, patiente consultant pour son échographie du premier trimestre et totalement asymptomatique) à l'état de choc hémorragique.

L'examen clinique constitue le préalable dans la stratégie de dépistage d'une GEU. Le but serait d'effectuer un diagnostic précoce car un retard au diagnostic est à l'origine d'une augmentation de la morbidité, en rapport avec la survenue d'une rupture tubaire. Il s'agit donc d'identifier une population « à risque » dans laquelle les procédures diagnostiques appropriées doivent être mises en œuvre.

Devant toute femme en période d'activité génitale qui consulte pour métrorragies ou pour douleurs pelviennes, le premier diagnostic à évoquer est la GEU. Le tableau classique associe douleurs pelviennes, aménorrhée secondaire et métrorragies(7,9,42,64,76).

### **V.1.2.1. Douleurs abdominales :**

Présentes dans plus de 90 % des cas(77). La douleur abdominale basse après une période d'aménorrhée secondaire est le mode de présentation le plus courant de la GEU. Il s'agit, contrairement à la douleur de la fausse couche qui est médiane, d'une douleur latéralisée.

Les douleurs abdominales ne devraient jamais se produire dans le cadre d'une grossesse saine, du moins au cours du premier trimestre de la grossesse. Une douleur abdominale "normale" due à l'étirement du ligament rond ou à la contraction de Braxton Hicks" peut survenir à la fin du deuxième ou du troisième trimestre. En revanche, toute douleur abdominale basse survenant au cours du premier trimestre de la grossesse (en cas d'aménorrhée secondaire ou de test de grossesse positif) doit être traitée avec suspicion jusqu'à preuve du contraire.

Il n'existe pas de douleur spécifique de la GEU, avant la rupture, la douleur peut se caractériser par seulement comme une vague douleur ou être de nature colique. Sa localisation peut être généralisée, unilatérale latéralisée ou bilatérale. Cette douleur est parfois totalement absente(64). Les scapulalgies (douleurs des épaules) appartiennent au syndrome péritonéal et correspondent à l'irritation diaphragmatique par l'hémopéritoine. Ces douleurs doivent faire suspecter une GEU rompue.

Pendant la rupture de la trompe, la douleur devient généralement intense. La syncope survient chez environ un tiers des femmes souffrant d'une rupture tubaire. D'autres symptômes qui surviennent après une rupture tubaire sont les vertiges et l'envie de déféquer.

### **V.1.2.2. Aménorrhée :**

Elle se rencontre dans 70 % des cas(77). Elle n'est parfois pas reconnue par la patiente ; en effet, les métrorragies sont interprétées comme de « fausses règles »,

Cette association grossesse–douleurs–métrorragies évoque la GEU.

### **V.1.2.3. Les métrorragies :**

Sont dues à la desquamation de l'endomètre décidual, elles sont classiquement décrites comme des métrorragies noirâtres ou sépia de faible abondance et récidivantes et s'opposent ainsi à celles des fausses couches qui sont rouges et abondantes en début de grossesse.

L'existence de métrorragies oriente vers une évolution anormale de la grossesse, mais leurs caractéristiques ne permettent pas forcément le diagnostic différentiel entre avortement spontané, GEU et GIU normalement évolutive. De façon inverse, les métrorragies peuvent être absentes dans les formes précoces ou au contraire plus abondants, simulant une fausse couche(62,64).

### **V.1.2.4. Autres symptômes :**

- Toute syncope, lipothymie ou malaise survenant chez une femme en âge de procréer doit faire systématiquement évoquer la grossesse extra-utérine, ces signes sont des signes de gravité et évoquent un hémopéritoine(61,76).
- Des épisodes de douleur de l'hypocondre droit doivent être recherchés et feront évoquer un syndrome de Fitz-Hug-Curtis (adhérences en corde de violon entre le foie et la paroi abdominale)(1,28).
- Les signes sympathiques de grossesse sont inconstants.
- Un ténesme évoque une hématocele mais n'est pas spécifique de la GEU.

Lors d'une GEU, l'expulsion vaginale de la caduque utérine est rare mais possible (environ 5 à 10 % des femmes avec une grossesse ectopique)(64). Elle simule alors l'expulsion d'un sac intra-utérin (fausse couche spontanée) et est source d'erreur diagnostique. En effet l'aspect visuel macroscopique de la caduque peut être pris à tort pour un produit de fausse couche. En cas de suspicion de fausse couche, les femmes doivent être incitées à conserver ce qui peut être expulsé et à l'emmener à leur médecin pour qu'un examen anatomopathologique puisse redresser le diagnostic.



**Figure 4: Expulsion de la caduque utérine(64).**

## **V.2. Examen clinique :**

### **V.2.1. Tension artérielle, fréquence cardiaque :**

L'examen clinique est le plus souvent normal ; rappelons que chez la femme jeune, la tachycardie (fréquence cardiaque  $> 90$ ) précède la baisse de la tension artérielle qui, même en cas de rupture tubaire, est tardive. Mais même en cas de rupture, la tachycardie n'est pas constante.

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.

### **V.2.2. Palpation abdominale :**

On retrouve souvent une sensibilité sus-pubienne ou une douleur provoquée en fosse iliaque. Les signes du syndrome péritonéal doivent être recherchés : douleur controlatérale à la décompression (signe de Blumberg), défense péritonéale (celle-ci doit être recherchée avec la pulpe des doigts qui sont posés à l'horizontale et dépriment lentement la paroi abdominale)(28).

### **V.2.3. 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(28,76).

### **V.2.4. Toucher vaginal :**

Classiquement, il retrouve un utérus moins gros que l'âge supposé de la grossesse, la mobilisation utérine est douloureuse dans un cul-de-sac ; on retrouve une masse unilatérale indépendante de l'utérus, mobile, molle, mais fait essentiel, douloureuse (50 %) et le cul-de-sac de Douglas est sensible(90 % des cas) (signant déjà un épanchement débutant)(1,77). Le syndrome péritonéal inconstant comprend le fameux « cri du Douglas ».

La triade classique douleurs-métrorragies-masse annexielle n'est observée que dans 45 à 50 % des cas(76). La présentation clinique est souvent trompeuse car les symptômes peuvent mimer un avortement spontané. Par ailleurs, jusqu'à un tiers des femmes n'ont aucun symptôme particulier (1).

Les métrorragies manquent une fois sur cinq(76).

Le retard des règles fait défaut dans 20 à 50 % des cas(76). Les métrorragies peuvent survenir après des règles normales.

La perception de la masse latéro-utérine manque une fois sur deux(76).

Par conséquent, devant toute femme en période d'activité génitale qui consulte pour métrorragies ou pour douleurs pelviennes, le premier diagnostic à évoquer est la GEU et cela d'autant plus qu'il existe un facteur de risque ou que la patiente suit un traitement pour infertilité (induction de l'ovulation, FIV) ou au contraire a une contraception (DIU ou microprogestatif).

### **V.3. Bilan paraclinique :**

#### **V.3.1. Biologie :**

Le couple d'examen :  $\beta$ hCG/échographie endovaginale reste indispensable en cas de suspicion de GEU(1). L'association  $\beta$ 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 %(77). Les dosages biochimiques ont l'intérêt, contrairement à l'échographie, de ne pas être opérateur-dépendants et d'être disponibles à moindre coût.

##### **V.3.1.1. $\beta$ hCG :**

L'hCG est une hormone glycoprotéique produite par le syncytiotrophoblaste du blastocyste avant l'implantation(78). 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), follicle 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 22<sup>e</sup> 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.

##### **V.3.1.1.1. Cinétique des $\beta$ hCG :**

Le dosage plasmatique quantitatif de  $\beta$ hCG ne renseigne ni sur la localisation de la grossesse ni sur le terme. Chez les patientes se présentant pour une surveillance avant qu'une

échographie puisse être utile, la surveillance de l'hCG est le pilier du diagnostic de l'emplacement de la grossesse. Les taux sériques d'hCG en série doivent être obtenus dans le même laboratoire dans la mesure du possible, afin d'éviter toute variabilité entre les tests et les laboratoires. Il est établi que, dans une grossesse normalement évolutive, les concentrations de  $\beta$ hCG plasmatiques doublent toutes les 48 heures (79), une grossesse anormale (non évolutive ou ectopique) doit être suspectée si le taux de  $\beta$ hCG n'augmente pas d'au moins 66 % en 48 heures(1).

Historiquement, on pensait que les taux sériques d'hCG lors de grossesses intra-utérines évoluant normalement augmentaient d'au moins 66 % tous les 2 jours (environ toutes les 48 heures)(12). Une analyse plus récente des taux sériques d'hCG et de l'issue de la grossesse indique que l'augmentation minimale attendue de l'hCG pour une grossesse évoluant normalement est de 35 % en 2 jours (80). Dans cette cohorte, les patientes ayant subi un avortement spontané ont démontré une baisse minimale de l'hCG de 36 % à 47 % en 2 jours, avec des baisses plus rapides chez les patientes présentant des taux sériques d'hCG initiaux plus élevés (80). Ces seuils, avec une valeur prédictive positive de 96,2 % et une valeur prédictive négative de 69,7 %, ont été sélectionnés pour prioriser un risque plus faible d'intervenir sur une grossesse normale suspectée d'être une grossesse extra-utérine. Cependant, tous les résultats de l'hCG doivent être interprétés en conjonction avec les antécédents de la patiente, ses symptômes, les résultats de l'échographie et ses souhaits concernant la grossesse. En utilisant le seuil d'un risque attendu de 35 % en 2 jours, 16,8 % des grossesses extra-utérines et 7,7 % des grossesses intra-utérines étaient toujours mal classées(12).

### **V.3.1.1.2. Seuil de discrimination :**

Le résultat du dosage de  $\beta$ hCG doit toujours être confronté aux images échographiques. Avec le développement de l'imagerie échographique, la notion de zone discriminante pour le dosage de  $\beta$ hCG plasmatique a été introduite, c'est-à-dire une limite au-dessus de laquelle une image doit être constamment visualisée à l'échographie(61).

L'utilisation du seuil de discrimination a été proposée pour la première fois par Nicholas Kadar en 1981(81). 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 endovaginale. Grâce à l'amélioration de la résolution des échographes et à l'utilisation de sondes endovaginales, ce seuil est passé de 6 000 UI/l en 1981 à 1500 UI/l en 2000. L'étude prospective de Mol et al(82), sur 354 patientes suspectes de GEU avec recours à des courbes

ROC (receiver operating characteristic) a montré que le seuil discriminant d'un dosage unique de  $\beta$ hCG plasmatique variait selon les constats de l'échographie vaginale : 1500 UI/l en présence d'une masse annexielle ou d'un épanchement dans le cul-de-sac de Douglas, 2000 UI/l en absence de signe échographique évocateur avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 99 % pour le diagnostic de GEU. Ce seuil est fixé à 6500 UI/l pour une échographie sus-pubienne. Cependant, ces limites sont pour une part dépendantes de l'expérience de l'échographiste. En dessous de ces seuils, lorsque l'échographie n'est pas pertinente, Le dosage de  $\beta$ hCG devra être répété toutes les 48 heures, dans un même laboratoire. La confrontation de la cinétique des  $\beta$ hCG et de l'échographie reste primordiale(28).

### **V.3.1.1.3. Valeur de $\beta$ hCG et risque de rupture tubaire :**

Il est aujourd'hui démontré que le risque de rupture tubaire n'est pas proportionnel au taux de  $\beta$ hCG. Dans une série de 693 GEU, la distribution des valeurs de  $\beta$ 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  $\beta$ hCG inférieur à 100 UI/l (77).

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  $\beta$ hCG négativées, elles devront donc impérativement être suivies jusqu'à négativation des  $\beta$ 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  $\beta$ hCG  $> 5\,000$  et un antécédent de GEU(1).

### **V.3.1.2. Progestéronémie :**

La progestérone est principalement synthétisée par le corps jaune stimulé par des facteurs lutéotrophiques émis par l'embryon implanté. La progestéronémie se distingue de l'hCG par deux caractéristiques : elle reste relativement stable durant les 8 à 10 premières semaines de gestation et sa demi-vie est courte (10 minutes).

L'utilisation de ce marqueur a été proposé dès 1980 par Milwidsky (28). Néanmoins, il n'est pas couramment utilisé aujourd'hui dans la pratique. La progestérone sérique a été étudiée en tant que marqueur sérique possible des grossesses non viables, y compris les GEU, car il a été démontré que les taux de progestérone étaient plus faibles dans les grossesses ectopiques et défailantes que dans les GIU. La notion de progestéronémie basse en cas de GEU est

intéressante. Toutefois, le débat reste ouvert pour savoir si ce dosage permet réellement une discrimination entre GEU et avortement spontané, ou seulement une distinction entre grossesse non viable (GEU ou GIU arrêtée) et GIU viable. Un dosage de progestérone inférieur à 15 nmol/l est associé respectivement à un avortement spontané dans 85 % des cas, à une GEU dans 14 % des cas et à une grossesse évolutive dans 0,2 % des cas (1).

Plusieurs études suggèrent un seuil de progestérone de 10 nanogrammes par millilitre (ng/mL) pour l'identification la plus précise possible des GIU spontanées(64). Dans une méta-analyse incluant 4689 patientes de moins de 14 semaines d'âge gestationnel présentant des douleurs et/ou des saignements, un taux de progestérone sérique inférieur à 10 ng/mL a permis de prédire une grossesse non viable avec une sensibilité de 66,5 % et une spécificité de 96,3 % (83). Le seuil optimal peut être plus élevé chez les patientes bénéficiant d'une stimulation ovarienne même en présence d'une GEU. Si la progestérone est sécrétée par un seul corps jaune en conception spontanée, la stimulation ovarienne pour insémination intra-utérine ou pour FIV favorise la multiplicité des corps jaunes. De plus, la majorité des patientes reçoivent une supplémentation en progestérone durant la phase lutéale et en début de grossesse(1).

Ainsi, en conception spontanée, le dosage de la progestéronémie est discriminant pour le diagnostic de vitalité d'une grossesse jeune. Il est peu performant isolément pour le diagnostic différentiel entre GEU et avortement spontané. En PMA, même si les taux de progestéronémie ont tendance à être plus bas en cas de GEU, aucun seuil n'est défini en raison de grandes variations(1).

### **V.3.1.3. Créatine kinase :**

La créatine kinase est une enzyme contenue dans les cellules musculaires lisses tubaires. L'érosion de la musculeuse tubaire par la grossesse pourrait majorer les taux sériques de créatine kinase. Les auteurs qui ont proposé ce dosage, expliquent qu'en cas de GEU, le zygote pénètre l'épithélium tubaire et du fait de l'absence de couche sous-muqueuse dans la trompe, il est immédiatement en contact avec la musculeuse tubaire et entraîne la libération de créatine kinase. Ce mécanisme est discutable. En effet, lorsque la GEU se développe sur le mode « intraluminal », elle épargne la musculeuse tubaire dans plus de 80 % des cas(28).

Lavie (84) avait effectivement conclu à une élévation significative des taux chez 17 patientes avec une grossesse tubaire documentée. Ces résultats ont été confirmés par Katsikis et al(85), sur 40 patientes avec des GEU retrouvant des taux de créatine kinase significativement supérieurs que chez des femmes présentant des GIU évolutives ou arrêtées. Toutefois, aucun

seuil consensuel du dosage avec une valeur prédictive pertinente n'a été retrouvé. Donc, en dehors de protocoles de recherche, ce dosage n'a actuellement pas sa place dans le cadre du diagnostic de GEU.

### **V.3.1.4. Autres marqueurs sériques :**

Plusieurs études ont exploré d'autres marqueurs sériques de la GEU, en se concentrant sur les protéines associées aux fonctions placentaires, endométriales et/ou du corps jaune, à l'angiogenèse et à l'inflammation. Ces protéines potentielles incluent, mais ne sont pas limitées à : l'inhibine A, produite par le corps jaune ; l'activine A, la protéine plasmatique A associée à la grossesse (PAPP-A) et la désintégrine A et la métalloprotéase-12 (ADAM-12) qui sont générées par le placenta ; et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

Divers messagers et micro-ARN - régulateurs de l'expression des gènes en aval - peuvent également être exprimés de manière différentielle par une GEU (86). Des études ont également tenté de combiner plusieurs mesures ; l'une d'entre elles a incorporé le VEGF, la PAPP-A et la progestérone et a rapporté une sensibilité de 97,7 % et une spécificité de 92,4 % dans le diagnostic de la GEU, bien que ce modèle n'ait pas été validé par d'autres études (87).

La littérature sur l'efficacité des biomarqueurs décrits ci-dessus est limitée. Par exemple, il a été démontré que l'ADAM-12 avait une valeur contradictoire dans les diagnostics. Ainsi, d'autres études devraient être menées pour confirmer la valeur diagnostique. La créatinine phosphokinase (CPK) peut également être utilisée dans la détection précoce de la GEU, bien qu'une validation plus poussée de cette mesure soit nécessaire.

#### **V.3.1.4.1. Vascular endothelial growth factor » :**

Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est un facteur angiogénique impliqué à la fois dans la croissance vasculaire, le remodelage, la perméabilité endométriale et la croissance du trophoblaste, mais aussi dans le développement vasculaire de l'embryon, le tout étant des étapes essentielles de l'implantation et de la placentation. Dans des conditions d'implantation défavorable, comme lors d'une implantation tubaire, on peut s'attendre à ce que l'organisme réagisse par une élévation de la production de VEGF destinée à compenser ces conditions défavorables. Ainsi, Daponte et al.(88) ont décrit des concentrations sériques de VEGF plus élevées en cas de GEU (médiane à 227,2 pg/ml) qu'en cas de GIU non évolutive (médiane à 107,2 pg/ml) ( $p > 0,001$ ). Ils ont conclu que le dosage du VEGF pourrait être un marqueur utile de GEU et ont suggéré la valeur seuil de 174 pg/ml pour le diagnostic. Toutefois,

d'autres auteurs ont obtenu des résultats conflictuels concernant l'intérêt de ce dosage (89). Quoi qu'il en soit, ce dosage apparaît prometteur dans la mesure où, contrairement à la progestérone et à la  $\beta$ hCG, le VEGF a un rôle au niveau du trophoblaste mais aussi de l'endomètre.

**V.3.1.4.2. Métalloprotéase 12 (ADAM-12) :**

Chez les humains, ADAM-12 est exprimée au premier trimestre dans le cytotrophoblaste et le versant apical du syncytiotrophoblaste où elle favorise la fusion syntitiale au sein du trophoblaste (90). ADAM-12 étant impliquée dans l'implantation normale de la grossesse, des taux bas seraient en faveur d'une implantation anormale. Ainsi, plusieurs auteurs ont retrouvé une sensibilité de ce dosage dans le diagnostic de GEU chez des patientes présentant des taux bas de  $\beta$ hCG. ADAM-12 en tant que biomarqueur s'est avéré prometteur pour le diagnostic de la GEU dans une étude réalisée par Rausch et al. (32), mais Horne et al(91) n'ont pas été en mesure de reproduire ces résultats.

**V.3.1.4.3. Micro-ARN :**

L'utilisation du micro-ARN comme outil de diagnostic de la GEU s'est avérée prometteuse ces dernières années. Sun et al ont trouvé que le miR-378d dans les exosomes sériques était prometteur pour le diagnostic de la GEU, avec une signification encore plus grande lorsque le miR-100-5p et le miR-215-5P sont utilisés conjointement avec un panel de  $\beta$ -hCG et de progestérone.

L'évaluation hématologique des échantillons de la formule sanguine complète a également été étudiée en tant qu'outil de diagnostic des GEU. Des études rétrospectives ont montré que les taux de globules blancs (GB), en particulier le nombre de monocytes, sont plus élevés chez les patientes présentant une GEU tubaire. Lors de l'évaluation des caractéristiques des plaquettes, la largeur de distribution des plaquettes peut également indiquer la présence d'une GEU, mais la tendance exacte a été débattue.

Pour bon nombre de ces marqueurs, les études ne sont pas concluantes et pour tous les marqueurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires avant que l'un d'entre eux ne supplante la  $\beta$ -hCG en tant que principale méthode sérologique pour différencier les grossesses intra- et extra-utérines(32,91).

### V.3.2. Échographie :

L'échographie couplée au diagnostic biologique joue un rôle crucial dans la prise en charge d'une suspicion de GEU. Les progrès de l'imagerie, avec notamment l'échographie endovaginale, ont révolutionné le diagnostic de la GEU permettant une imagerie plus précise des organes pelviens et un diagnostic de plus en plus précoce. L'échographie endovaginale seule permet de localiser une grossesse précoce dans plus de 90 % des cas et une GEU dans 73,9 % des cas(92). Un examen endovaginal est effectué avec une sonde de fréquence ( $> 7$  MHz) après la miction. Il offre une résolution supérieure en champ proche, permettant une évaluation détaillée de la cavité endométriale. L'échographie endovaginale permet également une évaluation plus détaillée des ovaires et d'autres structures annexielles. Ceci est de la plus haute importance chez les patientes sans grossesse intra-utérine identifiable(73).

L'informativité de l'échographie endovaginale dépend de plusieurs éléments :

- Qualité de l'appareil d'échographie utilisé (date de mise en service, fréquence de la sonde).
- Qualité de l'installation de la patiente (vessie vide en position gynécologique sur une table gynécologique permettant d'abaisser la sonde en dessous du plan horizontal).
- Technique utilisée (coupes longitudinales puis transversales et examen dynamique mobilisant les annexes).
- Expérience de l'opérateur.

La voie abdominale est rarement utilisée dans cette indication car elle nécessite une vessie en réplétion et impose d'utiliser des sondes de faible fréquence (1-5 MHz) qui ont une moins bonne résolution(1,73). Il existe cependant quelques rares cas où l'échographie endovaginale peut être mise en défaut, liés à la présence de fibromes ou d'un utérus rétroversé, mais où l'échographie abdominale peut redresser le diagnostic(1). Elle peut également être utilisée pour visualiser un liquide libre ou une hémorragie dans la cavité péritonéale(73).

Avec l'échographie endovaginale, il est généralement possible d'identifier un sac gestationnel intra-utérin lorsque le taux d'HCG atteint 1500 mUI/mL et pratiquement toujours lorsque le taux d'HCG dépasse 2500 mUI/mL, environ 5 à 6 semaines après les dernières menstruations(93). Kadar et ses collègues ont rapporté que dans le cas d'une grossesse unique ou multiple, un sac gestationnel devrait toujours être visible à l'échographie au-delà de 24 jours après la conception, soit 38 jours d'âge gestationnel (93). Étant donné qu'une grossesse hétérotopique est un événement rare, la découverte d'un sac gestationnel intra-utérin devrait

presque toujours exclure la présence d'une grossesse extra-utérine. En l'absence de sac gestationnel et lorsque le taux d'HCG se situe dans la zone de discrimination, une grossesse pathologique, qu'il s'agisse d'une grossesse extra-utérine ou d'une gestation intra-utérine non viable, est très probablement présente et doit être suspectée.

Si aucune GIU n'est identifiée à l'échographie, les résultats échographiques doivent être soigneusement interprétés dans le contexte des informations cliniques de la patiente, en particulier l'âge gestationnel estimé en fonction de la dernière période menstruelle et le taux sérique de  $\beta$ -hCG par rapport à la zone discriminante. La zone discriminante est le taux sérique de  $\beta$ -hCG au-dessus duquel une GIU devrait être visualisée à l'échographie. Pour l'échographie endovaginale, la zone discriminatoire varie de 1 500 à 2 000 mUI/mL dans la plupart des établissements (8). La zone discriminatoire est plus élevée pour l'échographie trans-abdominale, à 6 000-6 500 mUI/ mL(73) . Une patiente avec des taux de  $\beta$ -hCG inférieurs à la zone discriminatoire, chez qui aucune GIU n'est visualisée et présentant des annexes d'apparence normale, peut simplement avoir une grossesse normale très précoce en dessous du seuil de détection de l'échographie. Dans de tels cas, un suivi clinique et échographique est recommandé. Les taux sériques en série de  $\beta$ -hCG doivent être obtenus pour surveiller l'augmentation appropriée des valeurs à mesure que la grossesse progresse(73).

Lorsque le diagnostic de grossesse n'est pas avéré ( $\beta$ hCG non réalisé ou résultat en cours), l'échographie vaginale, en dehors de la visualisation de l'œuf, va rechercher deux signes associés quasi constants indiquant la présence potentielle d'une grossesse :

### ❖ Corps jaune gravidique :

Un corps jaune est souvent visible en début de grossesse, c'est un corps jaune typique et souvent volumineux et peut même apparaître sous la forme d'un kyste. Son aspect ne présente aucun caractère particulier selon que la grossesse est intra-utérine ou extra-utérine.

Cependant, en cas de GEU, ce corps jaune siège le plus souvent (85 % des cas) du même côté que la GEU (1). L'œuf ectopique ou l'hématosalpinx doit donc être recherché, en priorité, à proximité de l'ovaire « actif ».

Il peut parfois se constituer un kyste hémorragique, trompeur dans la mesure où l'on sera tenté de lui attribuer l'origine des douleurs sans chercher plus loin. L'aspect morphologique et le flux Doppler du corps jaune n'ont aucun caractère particulier en cas de GEU. De même, le flux d'un corps jaune et le flux pérítrophoblastique d'une GEU présentent assez peu de différences d'où l'importance de bien identifier l'ovaire dans l'étude annexielle(94).

❖ **Endomètre décidualisé :**

La « décidualisation » est la transformation histologique qui se produit au niveau de l'endomètre en cas de grossesse, quel que soit son siège. À l'échographie, l'endomètre décidualisé est habituellement épais (10–15 mm), modérément hyperéchogène de façon diffuse. L'étude de Mehta a démontré que l'épaisseur de l'endomètre n'était pas informative et ne permettait ni d'exclure ni d'affirmer une GEU et ceci quel que soit le taux de  $\beta$ hCG(28). Ainsi, en cas de GEU, l'épaisseur endométriale varie de 2 à 20 mm, alors qu'elle varie de 2 à 22 mm dans les GIU évolutives et de 2 à 18 mm dans les avortements spontanés (1).

Quoi qu'il en soit, l'échographie doit être impérativement confrontée au dosage quantitatif de  $\beta$ hCG.

**V.3.2.1. Signes indirects de GEU :**

**V.3.2.1.1. Vacuité utérine :**

Le signe majeur est la vacuité utérine ou plus exactement l'absence de sac ovulaire intra-utérin. La ligne cavitaire est fine, l'endomètre apparaît échogène, de type lutéal ou même hypertrophique (plus de 15 mm) traduisant la transformation déciduale.

Un aspect plus spécifique de l'endomètre a été décrit en cas de GEU : structure dite « en trois couches » (ou en trois bandes) hyperéchogènes correspondant à la ligne cavitaire centrale et aux deux couches basales séparées par deux bandes moins échogènes péricavitaires. Cette image correspond à ce que l'on voit en phase lutéale débutante (phase sécrétoire précoce) et n'a donc pas de caractère spécifique en elle-même sauf si elle est associée à un taux d'HCG positif. 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, trop variable selon l'état hormonal, la durée d'évolution et la vitalité de la grossesse, ou l'existence de métrorragies(94).

Même si un sac gestationnel est normalement visible dès 5 SA révolues, compte tenu des erreurs fréquentes d'âge gestationnel, la visibilité du sac ne doit pas reposer sur le calcul du terme mais sur les corrélations avec le taux de  $\beta$ hCG.

Un taux de  $\beta$ hCG supérieur à 1000 UI/l combiné à une vacuité utérine en échographie endovaginale est fortement évocateur de GEU alors que le seuil de visibilité de l'embryon se situe autour de 3000 UI/l(1,28). Le seuil est plus élevé à 1500 UI/l si l'on veut éliminer une GIU non évolutive en présence d'un épanchement pelvien ou d'une masse annexielle et de

2000 UI/l s'il n'y a pas d'anomalies échographiques (1,28). Au-delà de ces seuils, la non-visibilité d'un sac gestationnel fait porter le diagnostic de GEU.

Ainsi, la mise en évidence d'un œuf intra-utérin contenant un embryon ou une vésicule ombilicale exclut pratiquement le diagnostic de GEU. L'association GEU et GIU spontanée est exceptionnelle (1/3000 à 1/10 000), en dehors du contexte de PMA (1 %)(1). Il est donc recommandé de réaliser systématiquement des examens échographiques précoces (6 à 8 semaines d'aménorrhée).

### **V.3.2.1.2. Pseudo sac gestationnel :**

En cas de GEU, l'endomètre décidualisé peut acquérir un volume important, saigner ou se détacher de la paroi utérine, et aboutir à l'aspect trompeur de pseudosac. C'est une image hypoéchogène de quelques millimètres de diamètre, hypotonique, dont les limites n'ont pas la netteté des contours épais de la couronne trophoblastique. Sa situation est médiocavitaire par rapport au sac gestationnel qui est excentré. Le diagnostic de GEU ne peut pas être uniquement posé sur un aspect de pseudosac échographique. En effet, il n'est pas possible de différencier échographiquement un pseudosac dans le cadre d'une GEU d'un avortement très précoce (95). L'évolution clinique, biologique et le contrôle échographique permettent de différencier un sac intra-utérin d'un pseudosac ou d'une grossesse avortée(1,28,73,94).

### **V.3.2.1.3. Hémopéritoine :**

En échographie, l'hémopéritoine correspond à un épanchement liquidien dans le cul-de-sac recto-utérin de Douglas visible sous forme d'une plage anéchogène de dimensions variables située en arrière de l'utérus. La valeur diagnostique de l'épanchement augmente avec son volume (1). La présence de liquide intrapéritonéal libre chez les patientes avec un test de grossesse positif et un utérus vide a une spécificité de 69 % et une sensibilité de 63 % pour une grossesse extra-utérine(96). La GEU saigne en raison d'une érosion des vaisseaux tubaires par les villosités trophoblastiques. Le sang s'évacue progressivement par l'orifice tubaire, mais parfois la rupture de la trompe ou l'ouverture d'une artère de gros calibre peuvent entraîner un saignement massif et une véritable inondation péritonéale. Le sang va former quelques caillots autour de la trompe puis s'écouler vers le cul-de-sac de Douglas et même remonter dans les gouttières pariéto-coliques et derrière le foie dans le récessus inter-hépatorenal de Morrison. L'absence de liquide dans le cul-de-sac de Douglas ne peut en aucun cas exclure le diagnostic de GEU. C'est souligner l'importance de l'étude de la cavité abdominale par l'échographie transpariétale qui doit être systématique en cas de suspicion de GEU. Ainsi le volume de l'hémopéritoine en complément de l'état clinique (état

hémodynamique, défense) renseigne sur la gravité de la GEU. En revanche, la présence d'un épanchement péritonéal (sauf hémopéritoine massif) n'est pas obligatoirement synonyme de rupture tubaire. En effet, il peut aussi s'agir d'un épanchement d'origine ovarienne (rupture de kyste ovarien associé à une GIU)(94). Bien que l'épanchement soit une observation non spécifique qui peut être observée à la fois physiologiquement et dans d'autres pathologies, un volume modéré ou important de liquide libre supérieur à celui attendu pour un volume physiologique et une hétérogénéité de l'épanchement libre, avec des débris flottants, des produits sanguins et/ou les caillots sanguins organisés sont des signes suspects d'une grossesse extra-utérine(73).



**Figure 5: Hémopéritoine suite à une rupture d'une grossesse extra-utérine tubaire(73) .**

Chez cette femme de 22 ans ayant des antécédents de grossesse extra-utérine et se présentant aux urgences avec des douleurs pelviennes et un test de grossesse positif, un volume important de liquide libre complexe à échogénicité interne a été retrouvé dans le cul-de-sac pelvien, représentant très probablement l'hémopéritoine.

Une rupture de grossesse extra-utérine des trompes a été confirmée en peropératoire.

### **V.3.2.2. Signes directs de GEU :**

#### **V.3.2.2.1. Sac gestationnel extra-utérin :**

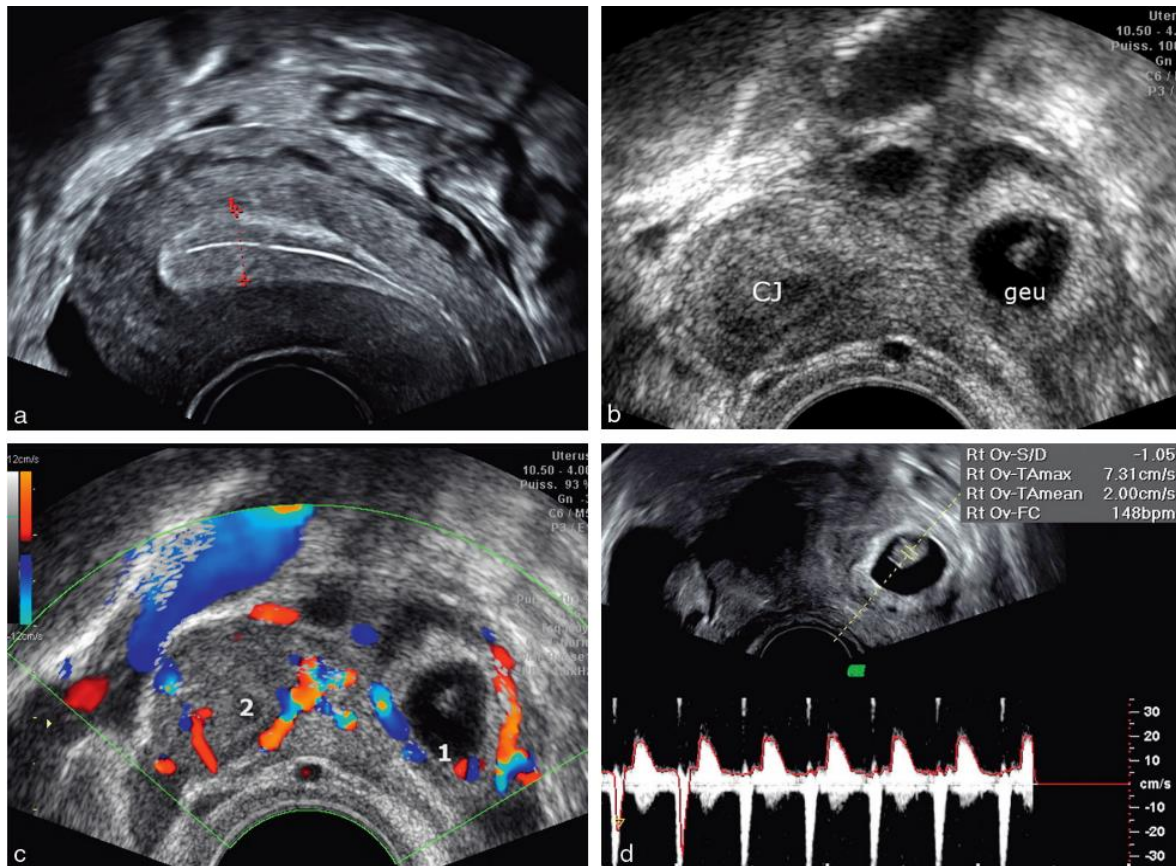
L'œuf embryonné vivant en dehors de l'utérus constitue l'argument d'évidence fiable à 100% pour le diagnostic positif de GEU, mais ce signe n'est présent que dans 10 à 20 % des cas. On peut évaluer la distance entre l'œuf et le bord de l'utérus : au-delà de 2 cm, il est probable que l'œuf se trouve dans l'ampoule tubaire, ce qui est relativement rassurant. En dessous de 2 cm, lorsque l'œuf semble très proche de l'utérus, il siège probablement dans l'isthme tubaire, ou même dans la partie interstitielle, avec un plus haut risque de rupture précoce. En l'absence d'un écho embryonnaire avec activité cardiaque, le diagnostic est moins formel, mais reste très probable lorsqu'il existe un anneau ovulaire annexiel avec une couronne trophoblastique plus ou moins épaisse. Il peut alors s'agir d'une GEU très jeune ou d'une GEU non évolutive avec un œuf clair. Ce petit sac ovulaire est surtout évocateur lorsqu'il contient une vésicule

ombilicale et qu'il est nettement séparé de l'ovaire. La présence d'une image de vésicule ombilicale à l'intérieur d'une image kystique n'est cependant pas réellement spécifique d'une image d'œuf : en effet, un follicule péri-ovulatoire ou un petit kyste folliculaire peuvent présenter un dédoublement localisé de la paroi (soulèvement en pont de la granulosa) qui simule parfois une vésicule ombilicale (VO) collée à la paroi formant une pseudo-GEU tout à fait trompeuse. Le diagnostic de GEU par visualisation du sac ectopique est obtenu dans 48 à 73,9 % des cas de GEU(92).

Le signal Doppler autour de la GEU traduit l'hypervascularisation de la paroi tubaire au contact de l'œuf mais ce développement vasculaire (angiogenèse) est assez variable et pourrait constituer un élément pronostique. Le flux est souvent intense avec des vitesses élevées et des résistances très basses, mais parfois les résistances sont élevées ce qui correspondrait à une GEU moins « agressive » et donc à des orientations thérapeutiques plus conservatrices. En pratique, ce paramètre est quand même très aléatoire et ne peut suffire à lui seul pour choisir le mode de traitement. De plus, il est souvent difficile de savoir précisément d'où vient le signal Doppler : arcade artérielle tubaire, paroi tubaire ou vaisseaux utérins de voisinage(2,5,54,64,73,94).

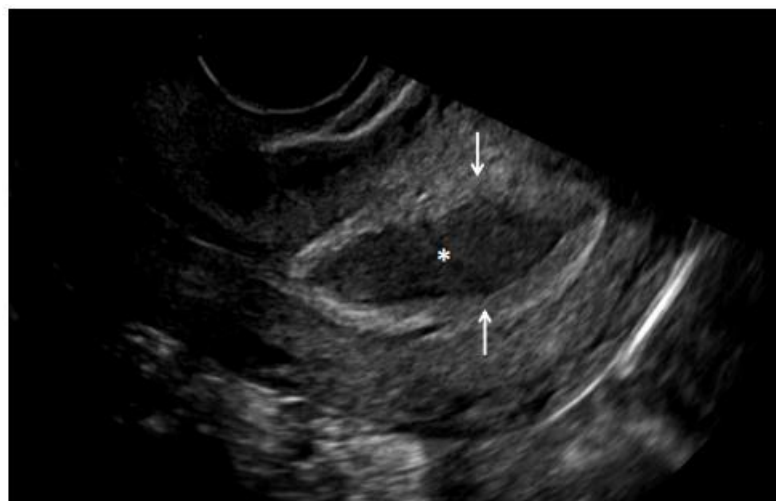
### **V.3.2.2.2. Hématosalpinx :**

C'est une trompe dilatée par un gros caillot et quelques débris ovulaires. En échographie, c'est le signe le plus fréquent, représenté par une masse échogène, arrondie ou ovalaire, rarement très volumineuse (3 à 6 cm) car la trompe peut s'évacuer par le pavillon, latéro-utérine, distincte de l'ovaire. Cette image est dans l'axe de la trompe. La masse est en grande partie avasculaire, sauf au niveau du trophoblaste qui peut être situé au sein de l'hématosalpinx(73,94).



**Figure 6: Grossesse extra-utérine à 6,5 SA(94).**

**a.** Endomètre décidué en « trois couches ». **b.** Grossesse ampillaire embryonnée (GEU) au contact de l'ovaire contenant le corps jaune (CJ). **c.** Double couronne vasculaire autour de l'œuf embryonné (1) et du corps jaune voisin (2). **d.** GEU de 7 SA avec embryon de 10 mm et activité cardiaque (148 bpm).



**Figure 7: Pseudo-sac gestationnel(94).**

HCG à 400 UI/L. Pseudo-sac (\*) avec une seule « couronne » formée d'endomètre (→) avec un contenu finement échogène (= GEU).

**V.3.2.3. Performance de l'échographie dans le diagnostic de la GEU :**

Brown a réalisé une revue de la littérature (1,28) sur les performances de l'échographie dans le diagnostic de GEU. Le meilleur critère échographique est la présence d'une masse annexielle à condition qu'il ne s'agisse ni d'un simple kyste, ni d'une lésion intra-ovarienne. La présence d'une masse annexielle a une spécificité de 98,9 %, avec une sensibilité de 84,4 %, alors que les valeurs prédictives positive et négative sont respectivement de 93,6 et 97 %. Il est donc capital de différencier les images intra et extra-ovariennes. Les images intra-ovariennes sont, en effet, le plus souvent dues à des anomalies du corps jaune. En cas de doute sur la localisation de l'image annexielle, on peut s'aider d'une part de la palpation abdominale pour tenter de mobiliser la masse, et d'autre part de la visualisation des follicules. Toute masse dans laquelle il n'existe pas de follicules est suspecte d'être extra-ovarienne. L'intérêt de l'échographie est évident si le taux de  $\beta$ hCG est supérieur au seuil de discrimination. En dessous de ce seuil, l'échographie est également capitale(94).

**V.3.2.4. Limites de l'échographie :**

Plusieurs études 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  $\beta$ hCG positif, il convient donc de répéter les échographies. De plus, il faut rappeler que l'échographie doit toujours être interprétée en tenant compte du taux de  $\beta$ hCG(28).

**V.3.2.5. Doppler :** (1,28)

**V.3.2.5.1. Flux tubaire :**

Le flux trophoblastique est caractérisé par des vitesses élevées et une faible résistance à l'écoulement, et cet aspect est le même qu'il s'agisse d'une grossesse intra ou extra-utérine. Une augmentation significative du flux dans la trompe, liée à l'invasion trophoblastique, peut faciliter le diagnostic de GEU. En effet, l'index de résistance mesuré au niveau de la trompe atteinte diminue de 20 % en cas de grossesse tubaire. Le Doppler permettrait également de pouvoir apprécier la vitalité d'une GEU. Dans les GEU viables, la couronne trophoblastique est entourée d'une couronne vasculaire, tandis que les sacs des GEU non viables (susceptibles de guérir spontanément) sont entourés d'un maximum de trois échodopplers.

**V.3.2.5.2. Endomètre :**

L'existence d'un flux artériel dans l'endomètre permet de diminuer la probabilité de GEU, mais il existe des faux positifs. En revanche, l'existence d'un flux veineux endométrial ou l'absence de tout flux dans l'endomètre n'ont pas de valeur diagnostique.

**V.3.2.5.3. Corps jaune :**

Le Doppler couleur peut aider au diagnostic de GEU en précisant la localisation du corps jaune.

-Les résistances vasculaires des artères utérines et des artères spiralées diminuent au fur et à mesure qu'une GIU évolue. En cas de GEU, les mesures répétées de l'index de résistance restent constantes dans les artères utérines.

-Aucune étude prospective n'a démontré la supériorité de l'association échographie Doppler-βhCG par rapport au couple échographie-βhCG.

**V.3.2.6. Échographie tridimensionnelle :**

Dans les GIU, l'invasion de l'endomètre entraîne une déformation de la cavité qui devient asymétrique, tandis que dans les GEU, l'endomètre garde le plus souvent une forme symétrique. Une étude a recherché la forme de l'endomètre dans le plan frontal. Une asymétrie est constatée dans 83 % des GIU, alors que la cavité est symétrique dans 90 % des GEU. Mais là encore, il existe des faux positifs. En effet, lors d'une GEU, une collection sanguine endométriale (pseudosac) peut déformer la cavité. Ainsi, l'échographie tridimensionnelle n'a que peu d'intérêt dans la GEU, hormis peut-être pour identifier des grossesses ectopiques de localisation particulière, comme dans la cicatrice de césarienne(73).

**V.3.3. Culdocentèse :**

La culdocentèse permet d'une part de vérifier la nature d'un épanchement du cul-de-sac de Douglas. La culdocentèse réalisée à l'aveugle entraîne un risque de lésion des anses digestives ou de ponction vasculaire. Afin de limiter les risques de la ponction celle-ci doit aujourd'hui être réalisée sous échographie. L'intérêt de cette technique invasive semble limité au cas où l'échographie et le dosage de βhCG ne sont pas accessibles en urgence(1,28,64).

#### **V.3.4. Hystéroscopie :**

Elle permet de vérifier la vacuité utérine et donc de différencier une GEU d'une GIU non évolutive. Son intérêt est limité suite à l'amélioration constante des performances des nouveaux appareils d'échographie.

#### **V.3.5. Tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique :**

Les femmes enceintes ne peuvent pas bénéficier de la tomodensitométrie (TDM) compte tenu de l'irradiation. Les cas de diagnostic de GEU rapportés à la TDM sont exceptionnels et ont été réalisés en situation d'abdomen chirurgical avant le résultat du taux de  $\beta$ hCG. La TDM permet d'identifier l'origine de l'hémopéritoine avec précision. Elle est aussi utile pour rechercher une grossesse ectopique extra-pelvienne comme au niveau du foie où l'échographie endovaginale est mise à défaut.

Les équipes japonaises ont étudié l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le diagnostic de GEU où la sensibilité serait de 80 % et la spécificité de 100 % (97). L'IRM retrouve un rehaussement de la paroi tubaire, permettant de visualiser et même de dater l'hématosalpinx. Cependant, ces résultats ne peuvent justifier le surcoût qu'elle provoque.

#### **V.3.6. Curetage utérin et biopsie endométriale :**

Le curetage utérin ou biopsie endométriale peut être utilisé comme outil diagnostique en cas de dosage non évolutif entre 1000 et 1500 UI du taux de  $\beta$ hCG associé à un utérus vide à l'échographie endovaginale. Ainsi, chez 40 % de ces patientes, l'absence de villosités chorales serait en faveur d'une GEU(1). Par ailleurs, cette probabilité persiste en l'absence de diminution d'au moins 15 % du taux de  $\beta$ hCG 12 heures après le curetage, surtout si l'examen histologique ne retrouve aucune villosité chorale(98). Cependant, en pratique courante cette stratégie diagnostique est peu utilisée en première intention, du fait que la majorité des GIU arrêtées s'évacuent spontanément et qu'il existe souvent un délai pour obtenir le résultat histologique. En revanche, le curetage utérin doit être systématiquement réalisé lors d'une cœlioscopie pour GEU sans grossesse ectopique retrouvée en intrapéritonéal(7,64).

### **V.3.7. Cœlioscopie diagnostique :**

L'amélioration des performances de l'échographie associée au dosage de  $\beta$ hCG a permis considérablement de diminuer le recours à la cœlioscopie pour confirmer le diagnostic de GEU. Au prix d'une anesthésie générale, dans les cas douteux, l'exploration cœlioscopique peut localiser et permettre le traitement de cette GEU. Sinon, un curetage utérin supplémentaire doit être réalisé(1).

## **VI. Diagnostics différentiels :**

Dans le passé, des études ont montré que les femmes ayant eu une grossesse extra-utérine étaient vues plusieurs fois avant qu'un diagnostic correct ne soit posé. En raison de la possibilité d'une issue fatale suite à une rupture de grossesse extra-utérine non diagnostiquée, il est essentiel que le diagnostic de GEU doive toujours être évoqué chez une femme en âge de procréer présentant des métrorragies ou des douleurs pelviennes, avec ou sans contexte d'aménorrhée. Le dosage du taux de  $\beta$ hCG doit alors être systématique.

Le diagnostic de la GEU est généralement évident pour les femmes présentant les symptômes classiques d'une rupture de grossesse extra-utérine : des antécédents de saignements irréguliers suivis d'une apparition soudaine de douleurs et d'une syncope accompagnées de signes d'irritation péritonéale. Cependant, avant la rupture, les symptômes et les signes ne sont pas spécifiques et peuvent également survenir avec d'autres troubles gynécologiques(1,64).

Si le taux de  $\beta$ hCG est positif et qu'une GEU a été éliminée, il peut s'agir également d'un des diagnostics suivants :

- Avortement spontané.
- GIU hémorragique.
- Grossesse molaire.

En l'absence de grossesse, les diagnostics à éliminer seraient :

- Torsion d'annexe.
- Rupture de kyste de l'ovaire.
- Torsion d'un fibrome pédiculé.
- Infection tubaire : salpingite, pyosalpinx, hydrosalpinx.
- Pathologies urologiques : pyélonéphrite, colique néphrétique.
- Pathologie digestive : appendicite aiguë.

## **VII. Formes cliniques :**

### **VII.1. Rupture tubaire :**

La rupture cataclysmique de GEU est une urgence chirurgicale mettant en jeu le pronostic vital. Elle présente le tableau classique d'un choc hémorragique par hémopéritoine avec :

- Pression artérielle abaissée.
- Pouls accéléré.
- Malaises, lipothymies ;
- Défense à la palpation abdominale.
- Scapulalgies.
- Douleur exquise au toucher vaginal : « cri du Douglas ».

Elle correspond soit à l'évolution ultime d'un hématosalpinx, soit à l'envahissement de la paroi tubaire par le trophoblaste. La rupture est d'autant plus hémorragique que la GEU a une implantation proximale (interstitielle ou isthmique), ou en regard du mésosalpinx(1,76).

### **VII.2. Hématocèle enkystée :**

L'hématocèle enkystée est une forme rare, correspondant à une rupture ancienne et évoluant à bas bruit. Sa symptomatologie est pathognomonique de la GEU :

- À l'interrogatoire : douleurs pelviennes évoluant depuis plusieurs jours ou semaines, métrorragies, parfois épisodes syncopaux.
- À l'examen clinique : défense sous-ombilicale inconstante ; cul de-sac de Douglas bombé, hyperalgique au toucher vaginal. À noter que dans un cas sur deux les  $\beta$ hCG sont négatives. Une hématocèle semble survenir après une rupture tubaire à bas bruit ou un avortement tuboabdominal.
- À l'échographie, se dessine une tumeur pelvienne mal limitée d'aspect hétérogène. Le diagnostic sera établi par cœlioscopie ou laparotomie(1,76).

### **VII.3. Forme pseudo-abortive :**

Cette forme mime une fausse couche. Elle est fréquente, les métrorragies sont ici au premier plan, elles sont rouges et abondantes s'accompagnant de coliques expulsives. Le col est entrouvert. La caduque peut être expulsée. Mais devant la persistance de la symptomatologie fonctionnelle et l'absence de décroissance de la  $\beta$ -HCG, le diagnostic d'avortement est mis en doute. Un examen anatomo-pathologique du produit du curetage ou d'expulsion ne retrouve pas les villosités chorales avec présence d'éventuelles images d'ARIAS STELLA, et permet ainsi de rétablir le diagnostic(64).

### **VII.4. Forme simulant une salpingite :**

Elle associe une douleur pelvienne dans un contexte fébrile, une métrorragie, une hyperleucocytose et accélération des marqueurs biologiques de l'inflammation. A l'examen, le toucher vaginal découvre une masse latérale, douloureuse avec un empâtement diffus péri-utérin, le vagin est propre, il n'y a pas de leucorrhées, le col est normal, la glaire est propre et non purulente. Dans ce cas il est très difficile cliniquement de se prononcer entre une salpingite ou une GEU, d'où, l'intérêt des examens paracliniques ; la réalisation dans ce contexte d'un dosage systématique de l'HCG permet de diagnostiquer la GEU(28).

### **VII.5. Grossesse molaire extra utérine :**

C'est une forme extrêmement rare, sans spécificités radio-cliniques, mimant souvent un tableau de GEU rompue rendant ainsi la présomption diagnostique difficile. Le taux de  $\beta$ hCG dans les grossesses molaires tubaires peut être légèrement inférieur aux taux des môles intra utérines car l'implantation dans la trompe de Fallope pourrait empêcher une vascularisation adéquate. Une grossesse molaire complète est diagnostiquée lors d'une échographie mais une grossesse molaire partielle est plus difficile à diagnostiquer. L'étude anatomopathologique est le Gold standard pour le diagnostic des grossesses molaires tubaires. La surveillance molaire postopératoire doit être stricte, rejoignant les protocoles standards de surveillance biologique pour guetter toute transformation maligne(99).

## **VII.6. Association grossesse extra-utérine et grossesse intra-utérine (hétérotopique) :**

Particulièrement trompeuses, l'association d'une GEU et d'une GIU est exceptionnelle en dehors du contexte de la PMA, Les formes spontanées sont rares entre 1/3 000 à 1/10 000 grossesses (28), tandis que le risque chez les femmes ayant subi une fécondation in vitro est estimé à 1 sur 100(5). L'aggravation de la symptomatologie douloureuse ou l'existence d'une masse annexielle doivent faire penser au diagnostic devant la certitude d'une GIU. Le traitement est compliqué par le souci de préserver si possible la GIU.

## **VII.7. GEU après hystérectomie :**

Plus de 30 cas ont été rapportés dans la littérature entre 1895 et 1983, ces cas peuvent survenir dans les jours mais aussi plusieurs années après une hystérectomie. Les cas immédiats sont expliqués par un rapport sexuel survenu dans les 48 heures qui précèdent l'intervention(28).

## **VII.8. GEU bilatérale :**

C'est une forme très rare, avec une incidence d'un cas pour 725 à 1580 GEU. Elle représente l'énigme d'un clinicien, car la présentation est assez similaire à celle d'une grossesse extra-utérine unilatérale. Une échographie endovaginale correctement pratiquée ne doit pas passer à côté du diagnostic. Elle doit être évoquée systématiquement en cas d'échec du traitement médical ou chirurgical(100).

## **VII.9. GEU après IVG :**

Chez une femme qui consulte pour des métrorragies ou des douleurs abdominales après une interruption volontaire de grossesse (IVG), la GEU doit être évoquée.

## **VIII. Stratégie thérapeutique :**

Au cours des dernières décennies, la prise en charge de la GEU a été révolutionnée par le développement et l'amélioration continue de l'échographie endovaginale, qui, associée à la mise en œuvre du dosage de la bêta-gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ hCG), permet un diagnostic précoce de la GEU avec la prévention de complications. En conséquence, la présentation clinique de la GEU est passée d'une pathologie potentiellement mortelle,

nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence, à une affection pour laquelle des options de traitement non chirurgical sont également disponibles(30).

Le traitement de la GEU a 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.

Le diagnostic précoce de la grossesse extra-utérine est devenu possible par la connaissance des facteurs de risque et par le développement du dosage quantitatif des hCG plasmatiques et de l'échographie, notamment endovaginale. Ces progrès ont modifié la présentation clinique de la GEU, permettant ainsi l'utilisation de traitements médicaux ainsi que de traitements chirurgicaux conservateurs.

Les patientes chez lesquelles une grossesse extra-utérine est suspectée ou confirmée et qui présentent des signes et des symptômes de rupture de grossesse extra-utérine doivent être transférées en urgence pour une intervention chirurgicale. Si une grossesse extra-utérine a été diagnostiquée, que la patiente est jugée cliniquement stable et que la trompe de Fallope affectée ne s'est pas rompue, les options de traitement incluent une prise en charge médicale avec du méthotrexate intramusculaire ou une prise en charge chirurgicale avec salpingotomie ou salpingectomie. La décision de prendre en charge médicalement ou chirurgicalement une grossesse extra-utérine doit être éclairée par les facteurs et les préférences de chaque patiente, les résultats cliniques, les résultats échographiques et les taux de  $\beta$ -hCG(8). La prise en charge expectative est rare mais peut être envisagée avec un suivi étroit pour les patientes suspectées de grossesse extra-utérine qui sont asymptomatiques et dont les taux de  $\beta$ -hCG sont très faibles et continuent de diminuer(5).

Le niveau d'activité de la GEU est le facteur déterminant dans le choix du traitement (101). Plus la GEU est active, plus le risque de rupture tubaire est élevé ou la rupture s'est déjà produite. Chez ces patientes, toute tentative de les traiter médicalement est à haute probabilité de se solder par un échec thérapeutique. Afin de proposer une aide dans ce choix thérapeutique, plusieurs auteurs ont proposé des scores thérapeutiques dont :

\*le score de Fernandez(102,103), il est calculé en fonction de l'âge gestationnel, du taux de l'hCG préthérapeutique, de la progestéronémie, de la présence de douleurs abdominales, de la taille de l'hématosalpinx et de l'importance de l'hémopéritoine. Chaque item est coté de 1 à 3 points. Avec le schéma à une injection de méthotrexate, si le score de Fernandez est strictement inférieur à 13, le taux de succès est de 82 % à 95 %. Le traitement chirurgical est

indiqué si le score est  $\geq 13$ . Le dosage de la progestérone est un paramètre limitant pour le score de Fernandez car ce dosage n'est que très rarement réalisable en routine et surtout en urgence.

\*Le score d'Elito (104); ce score est basé sur quatre critères cotés de 0 à 2 : taux de l'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.

Bien que la progestéronémie soit incluse dans le score préthérapeutique de Fernandez et al, aucun consensus n'existe concernant la valeur seuil de 10 ng/ml retenue. Ainsi l'utilisation d'un seul paramètre biologique qu'est le taux de  $\beta$ hCG est recommandée pour l'évaluation du niveau d'activité de la GEU(101).

Au total, une GEU est considérée peu active si le taux de  $\beta$ hCG est inférieur à 5000 UI/l, sans activité cardiaque, chez une patiente asymptomatique avec un état hémodynamique stable(1).

### **VIII.1. Traitement médical :**

Le traitement médical de la GEU donne des résultats en termes d'efficacité qui en font une véritable alternative au traitement chirurgical. Selon des indications précises, le traitement de référence est le méthotrexate dont il a été utilisé pour la première fois à cette fin en 1982 par Tanaka et al (61). Son taux de réussite diminue avec les niveaux initiaux de  $\beta$ -hCG plus élevé(53). La littérature actuelle estime que le pourcentage de résolution des GEU via le traitement au MTX sans intervention chirurgicale est compris entre 70 % et 95 %(32,105), avec des taux de réussite plus faibles chez les patientes présentant des taux initiaux de  $\beta$ -hCG plus élevés(5,53). Cependant, des méta-analyses récentes affichent des résultats contradictoires concernant le succès et les risques d'effets indésirables des différents schémas thérapeutiques(106,107). L'hétérogénéité dans ces résultats est induite par des critères d'inclusion différents entre les études, des seuils de taux de hCG variables, des protocoles d'injections différents (1, 2 ou 4 doses), et des définitions différentes de l'échec. Certaines études, par exemple, considèrent comme un échec uniquement le recours à la chirurgie, alors que pour d'autres auteurs, le recours à une injection supplémentaire de méthotrexate est déjà un échec. Il est donc nécessaire d'approfondir les recherches sur ce domaine de recherche(32).

### **VIII.1.1. Mode d'action du méthotrexate :**

Le méthotrexate (MTX) (anciennement améthoptérine) : Agent de la classe des antimétabolites, c'est un agent chimio thérapeutique qui agit comme un antagoniste de l'acide folique(108,109), il inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme nécessaire à la conversion de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique. Ceci inhibe la synthèse des bases purines (adénine et guanine) et d'une base pyrimidique, la thymidine, qui sont des constituants de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique (ARN) cellulaire. Le MTX inhibe aussi directement certaines enzymes qui interviennent dans la synthèse de novo des purines; empêchant ainsi la synthèse de l'ADN et inhibant la multiplication cellulaire(28,61,63,110,111). Cela fonctionne par cibler les cellules à prolifération rapide d'un trophoblaste en développement, réduisant la viabilité cellulaire et la sécrétion de  $\beta$ -hCG pour faciliter la résolution d'une GEU tubaire (63).

Le MTX agit en tuant sélectivement les cellules qui sont dans la phase « S », phase de synthèse du cycle 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 (28). 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 (28).

Une partie du MTX est métabolisé au niveau hépatique en 17-OH MTX qui est faiblement actif sur la DHFR et peut se combiner aux résidus polyglutamates (111).

Après administration unique, près de 90 % du MTX est éliminé dans les urines en 48 heures, la majorité l'étant dans les 8 à 12 premières heures (111). La demi-vie plasmatique est généralement estimée entre 8 et 15 h pour des doses supérieures à 30 mg/m<sup>2</sup>, mais celle-ci ne traduit pas la demi-vie d'élimination du MTX de l'organisme car il reste stocké dans les cellules. Ce médicament est génotoxique et tératogène chez l'animal et chez l'homme, la longue persistance de ses métabolites dans l'organisme est un élément inquiétant lorsqu'une grossesse survient dans les semaines suivant la fin d'un traitement par MTX.

### **VIII.1.2.     Effets secondaires :**

Le méthotrexate est généralement bien toléré ; cependant une femme sur trois peut ressentir des effets secondaires légers et spontanément résolutifs du méthotrexate, notamment des nausées, de la diarrhée, une stomatite, des ballonnements abdominaux et une conjonctivite(5,63). Des complications graves potentiels du traitement par le méthotrexate, tels que l'hépatotoxicité, la toxicité médullaire, des lésions pulmonaires et l'alopécie, sont très rares ont également été signalées.

### **VIII.1.3.     Les contre-indications au méthotrexate :**

Les contre-indications au méthotrexate comprennent(1,53) :

- Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>.
- Anémie modérée à sévère.
- Leucopénie (< 2 000/mm<sup>3</sup>).
- Une anomalie de la coagulation sanguine.
- Une insuffisance rénale.
- Une atteinte hépatique (aspartate aminotransférase “ASAT” ou alanine aminotransférase “ALAT” supérieures deux fois aux valeurs normales).
- Alcoolisme.
- Ulcère gastroduodéal actif.
- Un déficit immunitaire.
- L'allaitement.

Étant donné que le méthotrexate peut provoquer un dysfonctionnement hépatique temporaire, il est important d'obtenir des résultats de laboratoire de base sur la fonction hépatique et rénale, et de surveiller la fonction hépatique si cela est indiqué. Il faut également conseiller aux patientes d'arrêter de prendre des suppléments contenant du folate, car ils inhibent la fonction du méthotrexate (61). Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent également être évités car ils peuvent réduire la clairance rénale du médicament en réduisant le flux sanguin rénal. L'alcool doit être évité pendant le traitement par méthotrexate pour éviter l'effet combiné des médicaments hépatotoxiques(61).

#### **VIII.1.4. Protocol d'administration du méthotrexate :**

Plusieurs schémas thérapeutiques de méthotrexate ont été étudiés, notamment un protocole à dose unique, un protocole à deux doses et un protocole multidose(5,53,107). Le protocole à dose unique comporte le risque d'effets indésirables le plus faible, tandis que le protocole à deux doses est plus efficace que le protocole à dose unique chez les patientes présentant des taux initiaux de  $\beta$ -hCG plus élevés(107), tandis que des études antérieures ont montré qu'il n'y avait aucune différence dans les taux de réussite entre une dose unique de MTX et un traitement à doses multiples de MTX(112,113). Il n'existe aucune preuve cohérente ni consensus concernant le seuil au-dessus duquel un protocole à deux doses doit être utilisé. Les cliniciens doivent donc choisir un schéma thérapeutique basé sur le niveau initial de  $\beta$ -hCG et les résultats de l'échographie, ainsi que sur les préférences de la patiente concernant l'efficacité par rapport au risque d'effets indésirables. En général, le protocole à dose unique doit être utilisé chez les patientes présentant des taux de  $\beta$ -hCG inférieurs à 3 600 mUI par ml (3 600 UI par L), et le protocole à deux doses doit être envisagé pour les patientes présentant des taux initiaux de  $\beta$ -hCG plus élevés, en particulier ceux dont les niveaux sont supérieurs à 5 000 mUI par ml. Les protocoles multidoses comportent un risque plus élevé d'effets indésirables et ne sont pas préférés(114).

Un suivi étroit est essentiel pour l'utilisation sûre du méthotrexate chez les femmes ayant une grossesse extra-utérine. Les patientes doivent être informées que le risque de rupture persiste jusqu'à ce que les taux de  $\beta$ -hCG soient indétectables. Il est courant que les patientes ressentent des douleurs abdominales deux à trois jours après l'administration de méthotrexate. Cette douleur peut être prise en charge de manière expectative tant qu'il n'y a aucun signe de rupture (5). Les effets indésirables gastro-intestinaux (par exemple, douleurs abdominales, vomissements, nausées) et les pertes vaginales sont fréquents. Il faut conseiller aux patientes d'éviter de prendre des suppléments d'acide folique et des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui peuvent diminuer l'efficacité du méthotrexate, et d'éviter tout ce qui pourrait masquer les symptômes d'une grossesse extra-utérine rompue (par exemple, analgésiques narcotiques, alcool) et les activités qui augmentent le risque de rupture (rapports vaginaux, exercice vigoureux). L'exposition au soleil pendant le traitement peut provoquer une dermatite au méthotrexate et doit être évitée(5). Il convient de conseiller aux patientes d'éviter une nouvelle grossesse jusqu'à ce qu'au moins un cycle ovulatoire après que le taux sérique de  $\beta$ -hCG devienne indétectable, bien que certains experts recommandent d'attendre

trois mois pour que le méthotrexate puisse être complètement éliminé(115). Il n'existe aucune preuve que le traitement par méthotrexate affecte la fertilité future(116).

#### **VIII.1.4.1. Injection intramusculaire :**

- Le schéma à une seule injection de méthotrexate :

Il consiste à faire une injection unique IM de méthotrexate à la dose de 1 mg/kg (ou 50 mg/m<sup>2</sup>). Une surveillance étroite est nécessaire pour s'assurer de la disparition de l'activité trophoblastique et pour éliminer la possibilité d'une grossesse extra-utérine persistante. Au cours des premiers jours après le traitement, le taux d'hCG peut augmenter jusqu'à atteindre des niveaux supérieurs à ceux d'avant le traitement, ce délai d'action correspondant au mode d'action du MTX. Stovall a montré qu'après MTX, 86 % des patientes avaient une augmentation des  $\beta$ hCG entre j1 et j4. Ce chiffre a été confirmé par d'autres auteurs (28). Les taux de  $\beta$ hCG diminuent entre j5 et j7 progressivement jusqu'à négativation(5).

Un dosage de  $\beta$ hCG est réalisé à j4 et j7, l'échec est défini si les  $\beta$ hCG n'ont pas diminué de 15 %, ou plus, à j7 par rapport au taux de j4. Si cette diminution ne se produit pas, le clinicien doit discuter avec la patiente si elle préfère répéter le traitement par méthotrexate ou poursuivre le traitement chirurgical. Si le taux de  $\beta$ -hCG diminue d'au moins 15 % entre les jours 4 et 7, la patiente doit revenir pour des mesures hebdomadaires de  $\beta$ -hCG jusqu'à ce que les niveaux deviennent indétectables, le délai moyen pour obtenir une négativation du taux de  $\beta$ hCG varie entre 27 et 33 jours avec des extrêmes allant jusqu'à 109 jours (5,28). 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  $\beta$ hCG ne diminuent pas, la patiente aura un traitement chirurgical(28,53).

- Le schéma à deux injections :

Dans une tentative de combiner l'efficacité et la commodité des protocoles fixes multidoses et à dose unique, un nouveau schéma thérapeutique, appelé protocole « à deux doses », a été introduit par Barnhart et autres, en 2007(117). Il a été rapporté que le protocole à deux doses minimise le nombre d'injections et de visites de surveillance. Il consiste à une administration au jour 0, et une deuxième injection à la même posologie au quatrième jour.

- Le schéma multidose comprend quatre injections :

Consiste en l'injection de méthotrexate 1 mg/kg en intramusculaire à J0, J2, J4 et J6 avec en alternance d'acide folinique à la dose de 0,1 mg/kg à J1, J3, J5 et J7. De j7 à j14, aucun

médicament n'est prescrit. Un dosage d'hCG est réalisé à j14 et un échec est défini par un taux de  $\beta$ hCG supérieur à 40 % du taux initial où il est possible de réitérer les injections(28,105). Le schéma multidose altère plus, selon Nieuwkerk et al(118), la qualité de vie des patientes puisque celles-ci ont plus de douleurs et moins d'énergie physique. 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(28,105).

Le taux initial de  $\beta$ hCG est fortement associé au succès du traitement par une injection unique de méthotrexate(53,61,63,119). Le taux de réussite total de la prise en charge de la GEU tubaire par le méthotrexate est d'environ 87 % ; le taux de réussite le plus élevé a été observé chez les patientes présentant des taux de  $\beta$ hCG < 1 500 UI/L (succès de 90 à 96 %)(120). Le taux de réussite du méthotrexate diminue de manière significative avec des taux de  $\beta$ -hCG supérieurs à 1500 UI/ L (63). Une revue systématique ayant analysé cinq études observationnelles a déterminé que les femmes ayant un taux initial de  $\beta$ hCG supérieur à 5000 UI/L étaient 4 fois plus susceptibles d'avoir un échec thérapeutique avec une dose unique de méthotrexate que celles ayant un taux initial compris entre 2000 et 4999 UI /L (119). Ainsi, la plupart des recommandations suggèrent d'utiliser le méthotrexate pour traiter la grossesse extra-utérine chez les femmes présentant un taux de  $\beta$ hCG inférieur à 5000 UI/L. D'autres facteurs tels qu'une masse ectopique > 3,5 cm et la présence de battements cardiaques fœtaux à l'échographie vaginale sont considérés comme des contre-indications relatives au recours à un traitement médical vu le risque accru de rupture de la grossesse ectopique (5). Cependant, peu de données sont disponibles pour étayer ces recommandations.

### **VIII.1.4.2. Injection in situ :**

L'injection in situ de méthotrexate sous contrôle échographique est plus volontiers proposée en cas de GEU extra-tubaire (cornuale, interstitielle ou isthmique sur la cicatrice de césarienne) (121,122), mais peut aussi être réalisée sur les grossesses tubaires. Un traitement complémentaire par acide folique n'a pas montré d'intérêt dans cette situation car la demi-vie du méthotrexate est très courte.

Il est conseillé aux femmes prenant du méthotrexate de ne pas avoir de grossesse avant trois mois(123).

### **VIII.1.5.     Indications :**

- Patiente peu symptomatique ou asymptomatique.
- État hémodynamique stable.
- Taux de  $\beta$ hCG inférieur à 5000 UI/l (GEU peu active).
- Hémopéritoine minime (< 100 ml) ou absent.
- Hématosalpinx inférieur à 3 cm.
- Absence d'activité cardiaque visible à l'échographie.
- Patiente multiopérée.
- Syndrome adhérentiel majeur.
- Obésité morbide.
- Contre-indication à l'anesthésie.
- GEU de siège inhabituel (interstitielle, angulaire, ovarienne, cervicale).
- Échec d'une chirurgie conservatrice.
- Score pré-thérapeutique de Fernandez inférieur à 13.

### **VIII.1.6.     Contre-indications :**

- État hémodynamique (pouls, tension artérielle) instable.
- Hémopéritoine supérieur à 100 ml.
- Antécédent de GEU homolatérale.
- Taux de  $\beta$ hCG supérieur à 5000 UI/l.
- Hématosalpinx supérieur à 3 cm.
- Embryon avec activité cardiaque visible à l'échographie.
- Contre-indication médicale au méthotrexate.
- Mauvaises compliance et adhésion de la patiente.
- Doute diagnostique.

Les indications chirurgicales définissant les échecs du traitement médical sont :

- La survenue d'un état de choc.
- L'apparition d'un hémopéritoine important.
- Des douleurs rebelles.
- Une non-décroissance du taux de  $\beta$ hCG après plusieurs injections de méthotrexate.
- La persistance d'un hématosalpinx.
- Une contre-indication médicale à une nouvelle injection de méthotrexate du fait d'effets indésirables.

### **VIII.1.7. Fertilité ultérieure après traitement par méthotrexate :**

À l'heure actuelle, les recommandations sur la durée à respecter avant d'envisager une grossesse après traitement par MTX chez une femme sont discordantes (3 mois selon l'AMM française, 6 mois selon l'AMM européenne et 1 mois pour la food and drug administration [FDA]). Pour le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) une conception est possible 24 heures après la fin du traitement (avis basé sur la pharmacocinétique plasmatique du MTX sans tenir compte de ses métabolites actifs et de son action génotoxique) (111).

### **VIII.2. Traitement chirurgical :**

Le but de la chirurgie tubaire pour grossesse extra-utérine est d'éviter toute hémorragie interne, en conservant si possible une trompe fonctionnelle, surtout s'il existe un désir de grossesse. L'intervention chirurgicale standard était la laparotomie jusqu'à ce que l'approche coelioscopique soit introduite en 1973 par Shapiro et Adler(87). le traitement de référence de la GEU est actuellement cœlio-chirurgical puisque les avantages de la coelioscopie sur la laparotomie sont démontrés en termes de pertes sanguines, du risque adhérentiel, de consommation d'analgésiques, de durée d'hospitalisation et de convalescence (1,124). Trois essais prospectifs randomisés ont démontré la supériorité d'une approche coelioscopique sur la laparotomie en termes de diminution des pertes sanguines, des besoins en analgésiques, de la durée d'hospitalisation et du coût(87) . Les résultats en matière de reproduction, y compris les taux de GEU récurrente et de GIU ultérieure, ne sont pas significativement différents entre la coelioscopie et la laparotomie (125).

Les options chirurgicales comprennent la salpingotomie ou la salpingectomie. La décision de retirer ou de laisser la trompe de Fallope en place dépend de l'étendue des dommages causés à la trompe (évaluée en peropératoire) et du désir de fertilité future de la patiente.

Le premier temps opératoire est un temps diagnostique. En effet, la cœlioscopie va permettre la confirmation diagnostique, la localisation, puis le traitement de la GEU.

En cas de rupture tubaire, le premier geste consiste à évacuer l'hémopéritoine de manière à permettre une bonne vision du champ opératoire.

On peut distinguer deux types de situation clinique :

- La patiente symptomatique en premier lieu avec une symptomatologie pouvant aller jusqu'aux signes de choc hypovolémique qui indique une prise en charge chirurgicale d'emblée.
- La patiente asymptomatique ou paucisymptomatique pour laquelle l'attitude thérapeutique est discutée entre une prise en charge chirurgicale ou un traitement médicamenteux par méthotrexate.

Néanmoins, la présence d'un des critères suivants indique un traitement chirurgical (28,124):

- Des human chorionic gonadotropins (hCG) supérieures à 5000 mUI/ml.
- Un hématosalpinx supérieur à 4 cm à l'échographie.
- Un hémopéritoine.
- Les GEU avec activité cardiaque.
- Les GEU hétérotopiques.
- L'impossibilité d'un suivi ambulatoire (difficultés de compréhension du protocole par la patiente ou éloignement géographique).
- En cas de récurrence de GEU (facteur de risque indépendant d'échec au méthotrexate).
- Si le diagnostic nécessite la réalisation d'une coelioscopie.
- Des contre-indications à l'utilisation du méthotrexate : thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>, leuco neutropénie inférieure à 1500/mm<sup>3</sup>, anomalie de la crase sanguine, insuffisance rénale, élévation des transaminases supérieure à deux fois la normale, patiente ne comprenant pas ou n'acceptant pas le traitement médical, suivi impossible ou après échec du traitement médical.

### **VIII.2.1. Les différentes techniques de traitement**

#### **chirurgical :**

Quelle que soit la voie, quatre temps sont d'abord systématiques dans la chirurgie de la GEU :

- La toilette péritonéale initiale : celle-ci permet d'obtenir de bonnes conditions visuelles.
- La toilette péritonéale finale qui permettra de contrôler l'hémostase, d'éviter les adhérences postopératoires et les greffes trophoblastiques.
- L'exploration pelvienne : Il faut en effet vérifier immédiatement les deux annexes, la trompe controlatérale peut être absente (antécédent de GEU ou trompe unique) et il serait préjudiciable de réaliser une salpingectomie pour la fertilité ultérieure.

- La demande d'examen anatomopathologique.

#### **VIII.2.1.1. Traitement cœlioscopique (126):**

Il s'agit du gold standard. Les avantages de la voie endoscopique sur la laparotomie sont clairement démontrés en termes de pertes sanguines, de douleurs postopératoires, de durée d'hospitalisation et de convalescence. Avant l'intervention, la patiente doit être informée des modalités de la laparoscopie, de ses risques et de ses complications, du risque de conversion en laparotomie et du risque de salpingectomie. En effet, le traitement peut être conservateur (salpingotomie) ou radical (salpingectomie).

##### **VIII.2.1.1.1. Différents temps opératoires (45,124) :**

Les différents temps comprennent :

- L'inspection de la cavité abdominale haute ; la mise en position de Trendelenburg et le refoulement délicat des anses digestives au-dessus du promontoire à l'aide d'une pince atraumatique.
- L'exposition du pelvis avec une toilette péritonéale.
- L'aspiration de l'hémopéritoine s'il y en a et d'éventuels résidus trophoblastiques en cas d'avortement tubaire pavillonnaire spontané.
- La confirmation du diagnostic et de la localisation de la GEU.
- L'exploration de la cavité pelvienne et notamment l'évaluation de la trompe controlatérale à la GEU. Ce temps est essentiel non seulement pour le choix du traitement mais également pour le pronostic sur la fertilité ultérieure.
- Le traitement de la GEU : conservateur ou radical.
- La toilette péritonéale minutieuse et abondante afin d'éviter tout risque de persistance trophoblastique.
- La vérification de l'hémostase à la fin du geste.
- L'extraction de la pièce opératoire en cas de traitement radical dans un sac endoscopique et l'envoi en vue de l'examen histologique.
- L'exsufflation du pneumopéritoine.
- La fermeture péritonéale et aponévrotique de l'orifice de trocart de la ligne médiane de 10 mm. Il est très important de rapporter dans le compte rendu opératoire l'état tubaire homolatéral et controlatéral qui a toute son importance pour la fertilité ultérieure et le choix éventuel de prise en charge en assistance médicale à la procréation.

**VIII.2.1.1.2. Choix du traitement :**

La décision de conserver ou non la trompe dépend de plusieurs facteurs :

- Le désir de grossesse de la patiente.
- Les antécédents de plastie tubaire homolatérale ou de GEU qui augmentent le risque de récurrence.
- L'état tubaire homolatéral et controlatéral.
- Les difficultés opératoires notamment en cas de saignement tubaire non maîtrisable.

Le score préthérapeutique de Pouly permet d'évaluer le risque de récurrence de GEU et une altération du pronostic de la fertilité. En cas de score inférieur à 4, un traitement conservateur est possible avec de grandes chances de GIU spontanée par la suite. En cas de score supérieur ou égal à 4, un traitement radical semble indiqué(124,127).

**A. Traitement conservateur par cœlioscopie : salpingotomie :**

Dès 1914, Beckwith Whitehouse se demandait si ce sacrifice de la trompe était justifié dans tous les cas. Après avoir étudié l'histopathologie des grossesses tubaires, il a montré que la salpingotomie, c'est-à-dire l'ablation de la grossesse tout en préservant la trompe affectée était également une intervention réalisable(128).

La technique a été rapportée pour la première fois en 1977 par Bruhat et al. Elle consiste en une ouverture de la trompe et aspiration de la grossesse en utilisant une instrumentation et une technique spécifique.

❖ Technique :

L'exposition de la trompe se fait à l'aide d'une pince atraumatique placée de préférence du côté opposé à l'hématosalpinx. En cas de difficultés d'hémostase, certains auteurs ont proposé l'injection d'un vasoconstricteur local type vasopressine dans le mésosalpinx(129).

La salpingotomie (ou césarienne tubaire) consiste en une incision linéaire de 10 à 15 mm sur le bord antémésial de la trompe en regard de la GEU (le moins vascularisé). Il est important qu'elle soit réalisée en regard de la portion proximale de l'hématosalpinx où se trouve le trophoblaste. Cette incision doit être faite avec la pointe fine monopolaire. En effet, son utilisation permet d'avoir une faible surface de contact permettant ainsi un effet de section pure et évitant des dommages thermiques. Ce geste permet alors d'être précis et le moins traumatisant possible. L'utilisation du crochet, de la spatule ou des ciseaux est à proscrire en raison des dégâts tissulaires qu'ils peuvent occasionner. Une canule de 10 mm reliée à un

système de lavage-aspiration est introduite dans l'incision tubaire. La GEU peut être disséquée en alternant aspiration et irrigation sous pression. L'hydrodissection peut aider à décoller la GEU et retirer les résidus trophoblastiques. L'intervention se termine par un contrôle d'hémostase et par une toilette péritonéale soigneuse. La coagulation ne doit pas être étendue afin de préserver la fonction tubaire. En cas de rupture tubaire spontanée, l'orifice d'effraction tubaire peut être utilisé pour aspirer la GEU si la trompe n'est pas trop altérée. La persistance d'un saignement abondant peut conduire à un traitement non conservateur, mais il faut savoir être patient avant d'envisager la salpingectomie. L'incision tubaire est laissée ouverte (1). L'incision tubaire peut être laissée ouverte pour se cicatriser par seconde intention ou suturée. (1,87,124,130).

### ❖ Indications :

La salpingotomie est indiquée :

- Chez les patientes jeunes désirant une grossesse ultérieure.
- Quand la trompe atteinte n'est pas trop altérée.
- Quand la trompe controlatérale est absente ou obstruée.

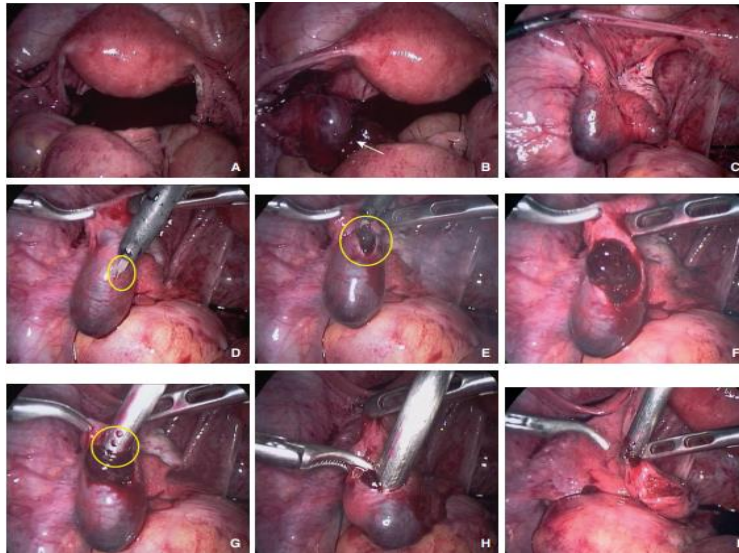
Les caractéristiques de la GEU (taille, localisation et rupture tubaire) ne sont pas des contre-indications à un geste conservateur, mais peuvent rendre le geste difficile et influencer le chirurgien dans le choix d'un traitement radical.

### ❖ Suivi :

Le risque principal de la salpingotomie est l'échec thérapeutique lié à la persistance du tissu trophoblastique actif. Ce taux est variable selon les études de 6,6 % (131) à 17,5 % (132).

L'échec est dépisté systématiquement par la surveillance postopératoire des  $\beta$ hCG plasmatiques à 48 heures puis des mesures hebdomadaires de  $\beta$ -hCG sont nécessaires pour exclure la persistance du tissu trophoblastique, qui peut survenir dans jusqu'à 20 % des cas (87). Il a été démontré que l'administration d'une dose unique de MTX intratubaire en peropératoire ou de MTX IM dans les 24 heures postopératoires diminue le taux du tissu trophoblastique persistant (de 14,5-17,5 jusqu'à 0-1,9 %)(87). Le délai nécessaire à obtenir une négativation du taux de  $\beta$ hCG est variable entre 20 et 31 jours. Dans l'étude DEMETER(133), le délai de négativation après salpingotomie avec une injection postopératoire de méthotrexate était significativement plus court qu'après injection de méthotrexate seule (16 jours versus 30 jours,  $p < 0,01$ ). Cependant, cette injection de

méthotrexate après salpingotomie pour diminuer le taux d'échec est toujours débattue. Les éventuels effets indésirables du méthotrexate et le coût ont amené les auteurs de la revue Cochrane à ne pas la recommander en systématique(34). L'échec du traitement conservateur conduit, en l'absence de signes cliniques, à un traitement par méthotrexate, et dans le cas contraire à une réintervention et souvent une salpingectomie(130).



**Figure 8: Réalisation d'une salpingotomie(124).**

A. Exploration de la cavité pelvienne. B. Grossesse extra-utérine (GEU) gauche (flèche). C. Exposition tubaire. D. Pointe fine monopolaire. E. Incision de 10 mm sur le bord antémésial. F. Salpingotomie gauche. G. Canule d'aspiration de 10 mm. H. Aspiration de la totalité de la GEU. I. État tubaire post-salpingotomie, pas de suture tubaire.

**B. Autres traitements conservateurs : (45,124)**

D'autres traitements conservateurs sont possibles mais moins fréquents :

- L'expression tubaire transpavillonnaire ou milking : uniquement en cas de GEU pavillonnaire en cours d'avortement tuboabdominal car sinon on augmente le risque de persistance trophoblastique.
- La résection tubaire segmentaire : rarement indiquée en pratique, essentiellement dans les localisations isthmiques.
- L'injection in situ de méthotrexate sous contrôle laparoscopique : pour les GEU ovariennes ou interstitielles.

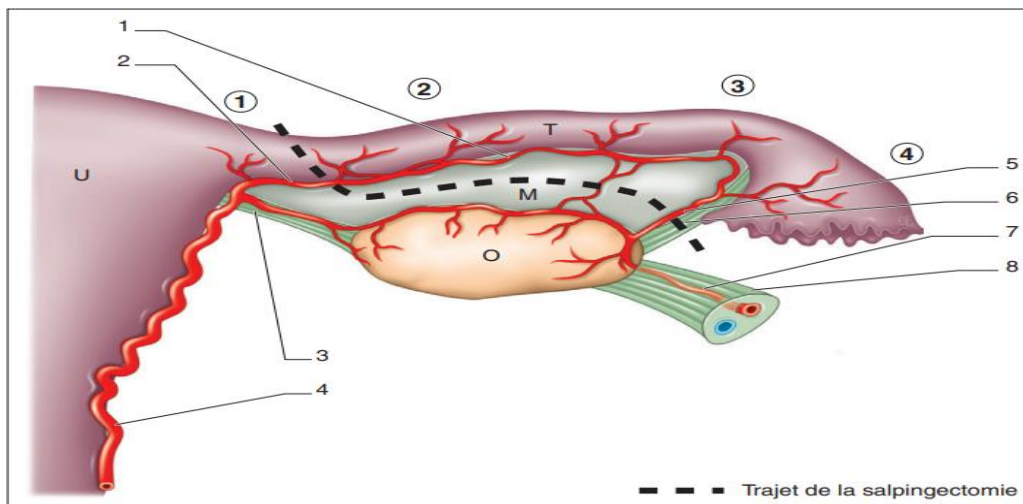
**C. Traitement radical : salpingectomie :**

La salpingectomie était la procédure standard en cas de grossesse extra-utérine(34), jusqu'en 1977, lorsque la salpingotomie coelioscopique a été rapportée pour la première fois par Bruhat et al(36).

❖ Technique :

La salpingectomie peut être partielle ou totale, directe (ou antérograde, du pavillon vers l'utérus) ou rétrograde. Dans la salpingectomie directe, la résection débute par le ligament tubo-ovarien, et se poursuit au ras de la trompe par la section du mésosalpinx (en évitant l'arcade vasculaire tubaire) jusqu'à la jonction isthmo-utérine. Il est important ensuite de réaliser une section tubaire au ras de l'utérus car des récurrences de grossesse extra-utérine ont été décrites en cas de moignon tubaire résiduel après salpingectomie. De même, des cas de GEU interstitielles sont possibles, tout comme des grossesses abdominales par passage des spermatozoïdes à travers l'orifice tubaire interstitiel pourtant théoriquement occlus. L'hémostase se fait par coagulation ou à l'aide de clips.

L'exérèse de la trompe par voie rétrograde est celle la plus fréquemment réalisée. Elle est menée de la corne utérine vers le ligament infundibulo-ovarien par succession de coagulation-section du mésosalpinx. L'isthme tubaire et la corne utérine sont exposés. La trompe est saisie à environ 1,5 cm de la corne à l'aide d'une pince. La partie proximale de la trompe est coagulée au ras de la corne utérine à l'aide d'une pince bipolaire, puis la trompe est sectionnée à l'aide de ciseaux bipolaires. Il est important de ne pas laisser de moignon tubaire pour éviter le risque de récurrence. La pièce opératoire est extraite dans un sac endoscopique pour éviter le risque d'implants trophoblastiques péritonéaux(1,45,124).



**Figure 9: Trajet de la salpingectomie.**

1 : arcade infratubaire ; 2 : artère tubaire médiale ; 3 : ligament utéro-ovarien ; 4 : artère utérine ; 5 : artère tubaire latérale ; 6 : ligament infundibulo-ovarien ; 7 : artère ovarique ; 8 : ligament lombo-ovarien ; U : utérus ; O : ovaire ; T : trompe ; M : mésosalpinx ; ① : jonction interstitielle ; ② : isthme de la trompe ; ③ : ampoule tubaire ; ④ : infundibulum.

### ❖ Indications :

La salpingectomie est indiquée pour une GEU active :

- Chez la patiente âgée non désireuse de grossesse ultérieure.
- Si la trompe est altérée.
- Si l'hémostase est impossible.
- En cas de récurrence homolatérale de GEU.
- Si la trompe contralatérale est saine.
- Chez une patiente non compliant pour qui la surveillance post opératoire est impossible.

Dans certains cas de récurrences multiples de GEU, on peut être amené de pratiquer une salpingectomie bilatérale sur des trompes altérées afin d'inclure la patiente en FIV.

Le choix entre un traitement radical et conservateur est souvent fait en peropératoire. L'efficacité du traitement radical est de 100 % alors que le taux d'échec du traitement conservateur varie entre 6,6 % et 17,5 %, et avec possibilité de rajouter une injection de méthotrexate faisant diminuer ce taux entre 0 et 2 % (131,132).

### ❖ Suivi :

Cette technique ne nécessite aucun suivi de  $\beta$ hCG. Le risque de récurrence ainsi que la fertilité ultérieure ne sont pas liés au traitement conservateur ou radical, mais plutôt aux antécédents tubaires de la patiente. L'état du pelvis et le souhait de la patiente sont donc les éléments primordiaux dans le choix du type de traitement.

En pratique clinique, le choix de la salpingotomie par rapport à la salpingectomie dépend de nombreux facteurs, notamment l'âge de la patiente, l'état des trompes, les taux sériques de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et le désir de fertilité future de la patiente.

La chirurgie conservatrice a généralement été considérée comme le traitement de première intention pour les patientes souffrant d'une grossesse extra-utérine et souhaitant avoir des enfants dans un avenir proche, en particulier celles dont la trompe contralatérale est endommagée.

En outre, la salpingectomie a été adoptée pour les femmes présentant une grossesse tubaire rompue ou celles qui présentent une hémorragie tubaire incontrôlée et une trompe gravement endommagée.

### **VIII.2.1.2. Laparotomie(28) :**

La laparotomie peut être conservatrice ou radicale.

Les indications sont :

- Hémopéritoine massif avec instabilité hémodynamique.
- Contre-indications à la cœlioscopie (patientes multi-opérées, syndrome adhérentiel majeur).
- Opérateur non expérimenté ou matériel de cœlioscopie non disponible.

### **VIII.3. Expectative :**

Cette attitude a été prônée dès 1955 par Lund (28). En effet, 9 à 26 % des GEU guérissent spontanément (134). De plus, l'expectative permettrait d'éviter un geste chirurgical délétère pour les trompes.

Les femmes qui souhaitent renoncer à une thérapie médicale ou chirurgicale au profit d'une prise en charge expectative doivent être convenablement conseillées sur les risques de rupture tubaire et d'hémorragie, y compris les signes d'alerte nécessitant une évaluation plus poussée.

Une surveillance simple est à privilégier pour des GEU très peu actives ou des grossesses de localisation inconnue avec un taux de  $\beta$ hCG inférieur à 1500 UI/l et/ou en stagnation. Une diminution du taux de  $\beta$ hCG doit être observée à 48 heures et ce dernier est ensuite contrôlé une fois par semaine jusqu'à négativation. Le méthotrexate ne doit pas être proposé en première intention chez des patientes présentant ces types de GEU (ou grossesse de localisation indéterminée) très peu actives. Une étude multicentrique randomisée (étude METEX) a comparé l'utilisation du méthotrexate à la surveillance simple chez 73 patientes avec des taux de  $\beta$ hCG bas ou en stagnation, et n'a pas retrouvé de différence significative dans la décroissance de  $\beta$ HCG sérique jusqu'à négativation dans les deux groupes (135). Ce travail démontre que le méthotrexate ne doit être utilisé qu'en deuxième intention dans les GEU très peu actives. Le dosage de la progestérone pourrait aider à confirmer l'activité minime de la GEU, mais ce dosage n'était pas intégré dans l'étude METEX.

## **VIII.4. NOUVELLES STRATÉGIES :**

L'utilisation d'un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (c'est-à-dire la mifépristone) comme adjuvant pour un traitement médical a été suggérée. Un essai randomisé n'a montré aucun bénéfice de l'ajout systématique de mifépristone, sauf peut-être chez les femmes ayant un taux de progestérone de 10 ng/L ou plus (101).

Des essais cliniques sont actuellement en cours pour étudier d'autres médicaments, tels qu'un traitement combiné avec le méthotrexate(136). L'un de ces médicaments adjuvants est le géfitinib, un inhibiteur du récepteur tyrosine kinase du facteur de croissance épidermique (EGF), qui agit en ciblant l'EGF, essentiel au développement du placenta(136,137). Les essais de phase I portant sur l'association méthotrexate et géfitinib visaient à démontrer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du traitement. Les résultats ont montré que les niveaux de  $\beta$ -hCG au jour 7 étaient significativement inférieurs à ceux des témoins et que le temps moyen nécessaire à la résolution d'une GEU était réduit d'environ 34 %<sup>54</sup>. Les essais cliniques de phase I ont conclu que le géfitinib en association avec le méthotrexate est potentiellement plus efficace que le méthotrexate seul pour résoudre les GEU. Cependant, un essai clinique multicentrique à grande échelle mené récemment à l'échelle nationale au Royaume-Uni sur l'association méthotrexate et géfitinib a montré que, outre une incidence plus élevée de symptômes indésirables signalés, l'adjuvant géfitinib en plus du méthotrexate ne présente aucun avantage clinique par rapport prendre du méthotrexate seul(63,101,138).

## **IX. Grossesses extra-utérines 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.

### **IX.1. Grossesse extra-utérine interstitielle :**

Cette localisation est rare : 2,4 % des GEU(28). Les GEU interstitielles, angulaires et cornuales sont souvent incluses dans un même groupe bien que leurs localisations anatomiques soient différentes. La GEU cornuale est implantée dans la corne rudimentaire d'un utérus malformé (utérus bicorne ou cloisonné). La GEU angulaire est implantée dans

l'ostium tubaire (dans l'axe du ligament rond). La GEU interstitielle se développe dans la partie tubaire intramurale (à côté du ligament rond). Ces localisations sont à haut risque de rupture hémorragique (paroi très vascularisée). Classiquement, les signes cliniques sont tardifs (douleurs abdominales tardives et métrorragies) et le taux de  $\beta$ hCG est élevé. Le diagnostic repose souvent sur les  $\beta$ hCG et l'échographie endovaginale. Timor-Tritsch décrit trois signes échographiques évocateurs : une vacuité utérine, un sac gestationnel séparé de plus de 1 cm de la cavité utérine, et une couronne myométriale autour du sac (28).

La prise en charge dépend de l'évolution de la grossesse interstitielle. En cas de rupture cornuale ou de suspicion de rupture une prise en charge chirurgicale est nécessaire. Elle peut, selon le degré d'urgence, être réalisée par cœlioscopie ou laparotomie. Le traitement est alors radical par résection cornuale. Lorsque le diagnostic est réalisé précocement, un traitement conservateur est le plus souvent prescrit. Différents traitements ont été décrits. L'injection intramusculaire de méthotrexate à la dose de 1 mg/kg est une alternative, comme pour le traitement de la GEU tubaire, mais il semblerait que l'efficacité soit majorée en cas d'injection in situ par voie endovaginale échoguidée ou par voie cœlioscopique. D'autres traitements ont été rapportés tels que l'injection in situ de chlorure de potassium (KCl) (139).

### **IX.2. Grossesse extra-utérine cervicale :**

Elle est la plus rare des localisations ectopiques de la grossesse et ne doit pas être confondue avec un sac gestationnel en cours d'expulsion. La grossesse purement cervicale est incompatible avec l'obtention d'un fœtus viable et doit donc être stoppée dans son évolutivité aussitôt le diagnostic effectué. En revanche, une grossesse cervico-isthmique peut évoluer jusqu'à la viabilité. La grossesse cervicale peut être, en absence de diagnostic et de prise en charge, responsable de graves complications hémorragiques.

Les symptômes principaux sont les métrorragies qui peuvent être parfois très abondantes. L'échographie fait le diagnostic en visualisant un sac développé en dessous du plan des artères utérines et de l'orifice interne du col. Le col prend un aspect en tonneau. Le diagnostic différentiel avec un sac en cours d'expulsion est réalisé grâce au Doppler couleur qui met en évidence une vascularisation entourant le sac, contrairement au sac en cours d'expulsion qui ne présente plus de vascularisation. Un autre moyen de faire le diagnostic est la mobilisation du col utérin grâce à des mouvements doux de la sonde endovaginale. Dans la grossesse cervicale, la grossesse se mobilise avec le col dont elle est solidaire, contrairement à la

grossesse en cours d'expulsion qui va demeurer immobile pendant la mobilisation du col utérin.

La prise en charge repose sur le traitement médical par méthotrexate dès que la situation est suffisamment stable pour l'autoriser. En cas d'hémorragie menaçante, une prise en charge chirurgicale parfois radicale est nécessaire. La prise en charge médicale peut consister en une injection IM à la dose de 1 mg/kg de méthotrexate, mais le plus souvent la voie in situ est préférée. Les injections in situ de KCl ont aussi été décrites. L'embolisation ou la ligature des artères utérines ont aussi été décrites avec succès. Des aspirations ou des hystéroscopies opératoires après l'embolisation ont également été rapportées.

### **IX.3. Grossesse extra-utérine sur cicatrice de césarienne :**

Les grossesses sur cicatrices de césarienne sont à évoquer en cas d'utérus cicatriciel. Les symptômes sont principalement des métrorragies pouvant parfois être abondantes. Cliniquement, le diagnostic doit être suspecté devant des douleurs pelviennes ou des métrorragies en début de grossesse sur un utérus cicatriciel. Les critères diagnostiques échographiques sont une cavité utérine vide, un sac gestationnel ou une masse solide de trophoblaste dans la partie antérieure du myomètre au niveau de l'orifice cervical interne, un myomètre résiduel fin (1 à 3 mm) ou absent, et une confirmation de l'évolutivité de la grossesse en mode Doppler (140). Concernant la prise en charge, les données sont actuellement insuffisantes pour conclure, mais le traitement de la GEU sur cicatrice de césarienne est similaire au traitement des GEU cervicales en l'état actuel des connaissances(1,64,141).

### **IX.4. Grossesse extra-utérine ovarienne(1,60):**

Elle se définit par la présence d'un tissu embryonnaire greffé sur l'ovaire.

Il n'y a pas de critères précis définissant une grossesse ovarienne. Le plus souvent, le diagnostic est posé lors d'une coelioscopie pour suspicion de GEU tubaire, il est clair cependant qu'il faut bien distinguer la grossesse ovarienne de l'avortement tubo-abdominal d'une GEU ampullaire ou pavillonnaire avec la présence de trophoblaste plus ou moins implanté sur la paroi ovarienne.

À l'échographie, le sac gestationnel (ou la masse trophoblastique) est à l'intérieur même de l'ovaire, entouré de parenchyme ovarien. Le diagnostic différentiel en échographie avec une

GEU tubaire est la mobilisation conjointe du sac gestationnel et de l'ovaire lors de la mobilisation(140). Le traitement de référence est le traitement chirurgical par coelioscopie avec énucléation du sac gestationnel ou résection ovarienne partielle. L'alternative à la chirurgie est le traitement par méthotrexate intravasculaire (IV) ou in situ échoguidé ou sous coelioscopie.

### **IX.5. Grossesse abdominale :**

Elles représentent 1,3 % des GEU. Elle se définit par une implantation trophoblastique dans la grande cavité coelomique sur le péritoine, en général sur des zones favorables à l'insertion placentaire telles les anses intestinales et l'épiploon. Elle met en jeu le pronostic vital maternel. Le traitement est difficile : une laparotomie médiane est conseillée pour un meilleur contrôle de l'hémostase. En fonction de son site d'insertion, le placenta peut être laissé en place. L'intérêt du traitement par MTX en postopératoire ou l'embolisation ne sont pas évalués dans ce cas (51). Les GEU abdominales sont à haut risque hémorragique et doivent faire l'objet d'une prise en charge dans un centre spécialisé (équipe multidisciplinaire avec présence d'un chirurgien viscéral et possibilité d'embolisation).

### **X. Fertilité après grossesse extra-utérine :**

L'infertilité est depuis plusieurs années, considérée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une pathologie à part entière, dans le cadre du concept de santé reproductive qui reconnaît à chaque être humain le droit à la procréation(142).

La fertilité est la capacité de concevoir. C'est la condition indispensable, bien que non suffisante, pour la fécondité, qui est le fait d'avoir donné naissance à un enfant. La fertilité présente des variations physiologiques importantes. Elle peut être modifiée par des causes pathologiques, féminines, masculines ou mixtes(143).

La problématique de la fertilité après prise en charge des GEU est un sujet d'actualité dans les pays développés, depuis que le pronostic vital lié à cette pathologie n'est qu'exceptionnellement engagé. Les GEU touchent des femmes par définition en âge de procréer et pour une grande part avec un désir de grossesse. La question de la fertilité après la prise en charge thérapeutique de la grossesse ectopique est donc primordiale pour ces patientes.

La fertilité ultérieure est un fait important à prendre en compte lors du choix de l'option de traitement pour la grossesse extra-utérine. C'est pourquoi l'un des principaux objectifs de la

prise en charge de la GEU est la préservation de la future fertilité, principalement dans les pays développés.

Des études suggèrent qu'environ 60 % des femmes touchées par une grossesse extra-utérine ont ensuite une GIU viable. On estime que le risque de récurrence d'une grossesse extra-utérine est de 5 à 20 % en cas de grossesse extra-utérine antérieure et de 32 % ou plus après plus d'une grossesse extra-utérine antérieure. Cependant, le risque est réduit après chaque GIU ultérieure. Même en cas de salpingectomie bilatérale, il existe toujours un risque de grossesse extra-utérine dans la partie interstitielle de la trompe ou dans le moignon tubaire à la suite d'une fécondation in vitro. Les femmes doivent subir un examen précoce lors de leur prochaine grossesse afin d'exclure une grossesse ectopique récurrente(123).

Pour étayer cette problématique, il convient de développer certaines notions concernant la fertilité.

## **X.1. Définitions et vocabulaires :**

### **X.1.1. Fécondabilité :**

La fécondabilité est la probabilité de conception par cycle chez un couple n'utilisant pas de contraception. Le taux de grossesses obtenues après le premier mois sans contraception représente une estimation de la fécondabilité. Elle est différente pour chaque couple et diminue avec la durée d'infertilité(143). Elle est influencée par l'âge de la femme, la fréquence des rapports sexuels et le statut nutritionnel.

### **X.1.2. Fécondité :**

La fécondité est le fait d'avoir donné naissance à un enfant. C'est une notion individuelle ou de couple, avec une notion de temps incontournable : le taux de fécondité est limité par la durée de la vie génitale. La moyenne de l'Union européenne était en 2010 de 1,59 enfant par femme(144).

L'infécondité involontaire correspond à l'absence de grossesse chez un couple ayant des rapports sexuels sans contraception. La fréquence de l'infécondité involontaire varie fortement entre les régions (selon des pratiques contraceptives différentes), d'après l'étude European Studies of Infertility and Subfecundity (ESIS) : 13 % dans le sud de l'Italie, 22 % en Allemagne, 24 % au Danemark, 32 % en Pologne. Elle est de 14 % en Écosse et de 13 % aux États-Unis(143).

La fécondité d'une population se traduit par le nombre d'enfant par femme. Elle est le paramètre démographique d'évolution de la population, en étroite relation avec nos comportements sociaux. Ainsi, de trois enfants par femme en 1947, après la deuxième guerre mondiale, elle est passée à 1,87 en 2018. Si la fécondité est un excellent indicateur d'évolution de la population, elle est peu spécifique de la fertilité. La fertilité et la fécondité sont deux entités différentes, la fécondité est un fait ; celui d'avoir un enfant, la fertilité est une potentialité ; celle d'avoir un enfant dans une population en désir d'enfant. Enfin, la fécondabilité est la probabilité de concevoir dans un espace-temps. La fécondabilité moyenne selon Leridon et Spira (1984) à 25 ans est de 25 % sur les premiers cycles, 12 % à 1 an et 4 % à 5 ans. Selon l'INSEE 2018 un couple sur quatre à six consulte pour infertilité après un an, soit près d'un quart de la population en désir d'enfant, traduisant un vrai problème de santé publique(145).

### **X.1.3. Fertilité :**

La fertilité est la potentialité et la capacité à concevoir. Il s'agit d'une probabilité, d'une notion statistique, individuelle ou de couple. C'est la condition indispensable mais non suffisante pour la fécondité. Elle présente des variations physiologiques importantes et peut être modifiée par des causes pathologiques. C'est sur elle que les thérapeutiques agissent pour aboutir à la fécondité. Contrairement à la fécondité qui est réellement objectivable, la fertilité n'est pas mesurable. Elle s'évalue par la fécondabilité, capacité à concevoir sur un cycle, en moyenne de 20 à 30 % pour une population en âge de procréer(143). Elle se traduit par un délai nécessaire pour concevoir, relié mathématiquement à la fécondabilité, en moyenne de 4 à 6 mois ( $1/\text{fécondabilité}$ )(146). En réalité, la fertilité est multifactorielle et on observe une très grande variabilité. Mais 4 % des couples ont une fécondabilité nulle. Il est un fait qu'aucune fonction biologique ne marche à 100 %, néanmoins la fonction de reproduction est constituée de multiples fonctions successives « en ligne » et non en parallèle. Ainsi, si une fonction ne marche pas, c'est le « maillon faible » qui donne le résultat final : l'infécondité. En revanche, en plus des 12 ovulations par an de la femme, les êtres humains disposent d'une volonté de procréer et de réflexion qui pallient à ces inconvénients. Devant la recrudescence de couples consultant pour infécondité (1 couple sur 5), il est logique de se demander si les troubles de la fertilité sont en augmentation. Concernant la femme, il n'existe pas de donnée objective.

#### **X.1.4. L'infertilité :**

L'infertilité du couple se définit comme l'absence de conception après 1 an de rapports sexuels réguliers non protégés chez un couple ayant un désir de grossesse(142,147,148). L'infertilité est dite primaire lorsqu'il n'y a jamais eu de conception dans le couple (deux tiers des cas), ou bien secondaire (un tiers des cas) lorsqu'il y a déjà eu au moins une conception dans le couple, menée à terme ou non. La prévalence de l'infertilité est estimée entre 14 et 26% des couples selon les rares études épidémiologiques (147,149). Environ 85 % des couples infertiles ont une cause identifiable. Les causes les plus courantes d'infertilité sont le dysfonctionnement ovulatoire, l'infertilité masculine et la maladie des trompes. Les 15 % restants des couples infertiles souffrent d'une « infertilité inexplicée ». Des facteurs liés au mode de vie et à l'environnement, tels que le tabagisme et l'obésité, peuvent nuire à la fertilité. Les troubles ovulatoires représentent environ 25 % des diagnostics d'infertilité ; 70 % des femmes présentant une anovulation souffrent du syndrome des ovaires polykystiques. L'infertilité peut également être le marqueur d'une maladie chronique sous-jacente associée à l'infertilité(147).

La fertilité se mesure à travers plusieurs indices : on retient principalement le délai nécessaire pour concevoir (DNC) et la fécondabilité, qui est la probabilité de concevoir à chaque cycle. Chez les femmes jeunes, la fécondabilité est de 25 %, et donc le DNC est de quatre cycles. Cependant, la fécondabilité varie de façon importante d'un couple à l'autre et fait intervenir plusieurs facteurs(150,151). L'âge et la durée de l'infertilité sont des critères essentiels à prendre en compte pour l'exploration et la prise en charge du couple infertile(148).

L'Organisation mondiale de la santé identifie l'infertilité comme un problème de santé publique. L'infertilité est caractérisée par l'American College of Obstetricians and Gynecologists comme l'incapacité de tomber enceinte après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés pour les femmes de moins de 35 ans et après six mois pour les femmes de plus de 35 ans. Environ 35 % des causes d'infertilité sont liées aux femmes, avec facteurs tubaires contribuant à environ 20 % de ces cas. Les trompes de Fallope sont des éléments essentiels du système reproducteur féminin en raison de leur rôle crucial(152).

## **X.2. Rappel de physiologie :**

### **X.2.1. L'ovulation :**

Le cycle menstruel comporte deux phases, la phase folliculaire et la phase lutéale, séparées par l'ovulation.

Les rôles respectifs des gonadotrophines ont été identifiés depuis que les gonadotrophines recombinantes sont disponibles (années 1990). Une petite quantité de LH est nécessaire en phase folliculaire pour favoriser la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque, aromatisés en E2 par les cellules de la granulosa. En milieu de cycle, le pic pré-ovulatoire de LH joue trois rôles essentiels : il permet la lutéinisation des cellules de la granulosa et transforme le follicule en corps jaune, il engendre la fin de la méiose ovocytaire et déclenche l'ovulation(153).

La folliculogenèse comporte trois parties(153) :

- **Le recrutement** : les follicules quiescents, appelés follicules primordiaux, vont devenir des follicules secondaires puis antraux sur plusieurs mois, d'abord indépendamment de la luteinizing hormone (LH) et de la folliculotropin stimulating hormone (FSH), puis sur les trois derniers mois pour leur transformation en follicules antraux, sous l'influence de plus en plus croissante de la FSH et de la LH.
- **La sélection** : les follicules antraux (2 à 5 mm), présents en début de phase folliculaire, possèdent des récepteurs à la FSH, et vont croître sous son action.
- **La dominance** : le follicule dominant est celui qui acquiert le plus rapidement les récepteurs à la FSH. Il grandit sous l'effet de celle-ci, on le reconnaît à sa taille de 20 mm. En grandissant, le follicule va produire les estrogènes qu'on observe en phase folliculaire. Les autres follicules s'atrophient. C'est à partir du 7<sup>e</sup> jour du cycle que la dominance est observée.

Les hormones follicle stimulating hormone (FSH) et luteinizing hormone (LH) sont sécrétées par l'hypophyse de manière pulsatile sous le contrôle de la gonadotropin releasing hormone (GnRH). La GnRH est elle-même sécrétée par l'hypothalamus, toutes les 90 minutes en début de phase folliculaire. Sa sécrétion s'accélère et passe à toutes les 60 minutes lors du pic pré-ovulatoire. Elle se ralentit à un pulse toutes les quatre heures en phase lutéale. Les neurones à GnRH expriment à leur surface des récepteurs, appelés Kiss1R. Le ligand de ces récepteurs

est la protéine Kiss, d'origine hypothalamique. Ces neurones Kiss intègrent le rétrocontrôle des stéroïdes, estradiol (E2) et progestérone, au niveau hypothalamique.

Au niveau de l'étage hypophysaire, les glycoprotéines, LH et FSH, sont des hétérodimères constitués d'une sous-unité commune et d'une sous-unité spécifique. Les demi-vies de la FSH et de la LH sont respectivement de cinq heures et d'une heure.

Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, la sécrétion pulsatile de gonadotropin-releasing hormone (GnRH) va engendrer la production des gonadotrophines LH et FSH, qui ont une action périphérique.

En physiologie, durant le cycle menstruel, la FSH augmente en fin de phase lutéale, puis progressivement pendant la première partie de la phase folliculaire. Elle diminue en fin de phase folliculaire. Elle a pour rôle principal le recrutement final des follicules, la sélection folliculaire.

Au début de chaque cycle menstruel, une cohorte de cinq à huit follicules est présente. L'idée d'un seuil de sensibilité à la FSH a été suggérée dès 1978. Au-delà de ce seuil, le follicule dominant sort de la cohorte. Une augmentation de 10 à 30 % au-dessus du seuil de FSH permet la maturation folliculaire finale. Chaque follicule a un seuil de sensibilité à la FSH différent. C'est le concept d'asynchronie. La FSH baisse en fin de phase folliculaire. Il s'agit de la fermeture de la fenêtre de FSH, responsable du recrutement mono-folliculaire chez la femme, lors d'un cycle spontané.

Au niveau des ovaires, la FSH se lie à son récepteur localisé sur la membrane des cellules de la granulosa. Le récepteur de la LH se trouve au niveau des cellules de la thèque, en début de phase folliculaire, puis sur les cellules de la granulosa en fin de phase folliculaire. Sous l'influence de la LH, les cellules thécales fabriquent des androgènes, principalement l'androstènedione. Ces androgènes passent au niveau des cellules de la granulosa. Au sein du follicule dominant, ils sont aromatisés en estrogènes via une aromatase, elle-même sous influence de la FSH. Ce phénomène est appelé « théorie bicellulaire », puisqu'il existe deux types cellulaires, cellules de la thèque et cellules de la granulosa avec deux gonadotrophines, LH et FSH. Lors du cycle menstruel, l'augmentation progressive de l'E2 durant la phase folliculaire induit dans un premier temps un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH. Le follicule dominant qui est le plus sensible à la FSH est le seul à poursuivre son développement jusqu'au stade préovulatoire. Les follicules de la cohorte restants entrent en apoptose. En fin

de phase folliculaire, l'E2 atteint des taux induisant un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de GnRH permettant la survenue du pic préovulatoire de FSH et LH.

La décharge préovulatoire de LH et de FSH, est caractérisée par trois événements :

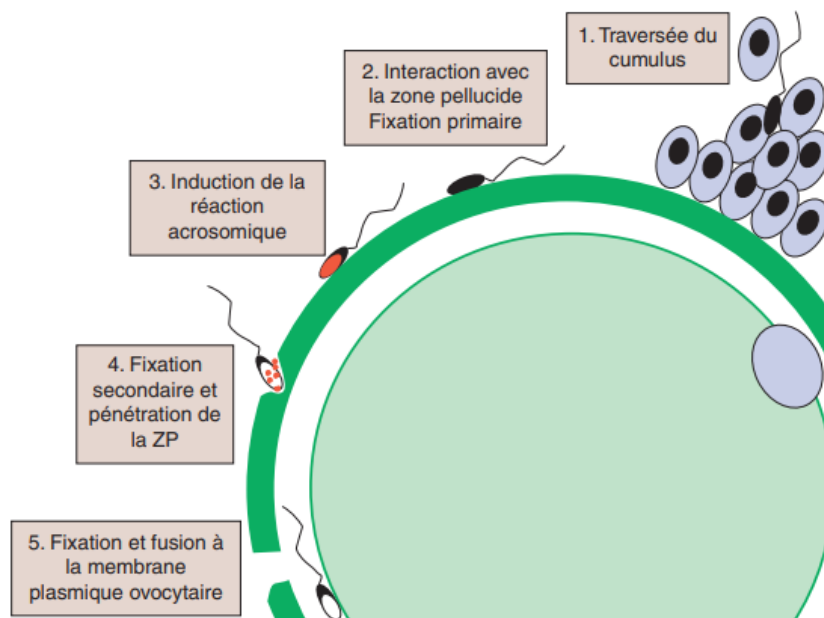
- la maturation nucléaire avec la reprise de la première division de la méiose de l'ovocyte du follicule dominant, qui était bloqué au stade prophase de la première mitose du processus méiotique depuis la vie fœtale. La méiose s'arrête à la métaphase de la deuxième mitose (métaphase II) et reprend son cours à l'occasion d'une éventuelle fécondation.
- La rupture du follicule dominant, conduisant à la libération de l'ovocyte mûr.
- La lutéinisation folliculaire, qui commence avant l'ovulation et s'accompagne de modifications de la granulosa. Le follicule va devenir le corps jaune, qui a une durée de vie de 14 à 16 jours. Les modifications au niveau des cellules de la thèque et de la granulosa vont modifier la sécrétion dominante d'estradiol en sécrétion de progestérone. C'est également à ce niveau que va être produit l'inhibine en deuxième partie de cycle. Une perturbation de ce processus peut aboutir à la non-rupture de la paroi : c'est le syndrome du follicule lutéinisé non rompu ou lutéinisation folliculaire sans rupture ovulatoire de la paroi avec ovocyte captif ou luteinized unruptured follicle (LUF) syndrome.

En l'absence de fécondation, l'arrêt de l'activité sécrétoire du corps jaune va entraîner une chute hormonale qui va marquer la fin du cycle. L'estradiol et l'inhibine B vont tout au long du cycle inhiber la sécrétion de FSH. Leur chute lors de la lutéolyse va entraîner une nouvelle sécrétion de FSH nécessaire à l'initiation d'un nouveau cycle, et à la croissance folliculaire.

### **X.2.2. Rappel de physiologie de la reproduction :**

La fécondation résulte de la fusion du spermatozoïde avec l'ovocyte. Elle aboutit à la formation à partir de ces deux cellules haploïdes d'une cellule diploïde, le zygote. Elle assure ainsi la transmission du capital génétique d'une génération à la suivante. La rencontre des gamètes a lieu dans l'appareil génital féminin, au niveau de la jonction isthmo-ampullaire de la trompe de Fallope. Le spermatozoïde éjaculé acquiert sa capacité fécondante lors de sa traversée des voies génitales féminines, au cours de la capacitation. Cette maturation indispensable du spermatozoïde lui permet de traverser la couche de cellules folliculaires entourant l'ovocyte, de reconnaître et de se fixer à la zone pellucide (ZP) (fixation primaire). Il traverse cette dernière en réalisant la réaction acrosomique (RA), c'est-à-dire l'exocytose de

son contenu acrosomique, ce qui lui permet de se fixer plus solidement à la ZP (fixation secondaire) et de la pénétrer. Le spermatozoïde se retrouve alors dans l'espace périvitellin 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 (154).



**Figure 10: Etapes de la fécondation(154).**

### **X.3. Facteurs impliqués dans la fertilité du couple :**

#### **X.3.1. Âge de la femme :**

La fertilité spontanée diminue dès 30 ans, nettement dès 37 ans, en raison d'une diminution du nombre et de la qualité des ovocytes avec l'âge, une augmentation du taux d'aneuploïdie, une plus grande durée d'exposition aux facteurs environnementaux et aux infections, et une plus grande fréquence des pathologies génitales(145,155). Ainsi, pour la population globale,

la fécondabilité est estimée à 16 %, alors qu'elle est maximale avant 25 ans (25 %), puis décroît à 18 % à 26–30 ans, 12 % à 30–38 ans et chute à 5 % à 38–40 ans (150,156).

Trop attendre pour être mère, une femme risque de ne jamais être mère : ce risque est 4 % à 20 ans, de 14 % à 35 ans, de 35 % à 40 ans et de 80 % après 45 ans. L'âge de la maternité a progressé de façon constante depuis 1977, il était de 24-25 ans pour un premier enfant, il est de 30 ans en 2019, un recul de 5 ans en 30 ans. Le report de l'âge des maternités continue de progresser mais jusqu'à une certaine limite pour des raisons biologiques (ménopause)(157). Ce recul de l'âge de la première grossesse a une autre conséquence, celle du recul des grossesses suivantes et donc du nombre d'enfant possible, dans l'espace-temps de la vie reproductive d'une femme et donc d'une augmentation de l'infertilité relative.

La PMA est un espoir pour les couples en souffrance d'infertilité, la probabilité de grossesse chute de la même façon qu'en fertilité spontanée avec l'âge : elle diminue dès 30 ans nettement dès 37 ans pour être presque nulle à 45 ans. En 30 ans, l'âge de la première FIV est passé de 33,3 ans à 34,5 ans, le nombre de femmes de 40 ans et plus est passé de 12 % à 17%, le taux de naissances chez les femmes de plus de 40 ans a été multiplié par 4 (30 000 soit 3,7% des naissances) et par 2 pour celles de 45 ans (1500 soit 0,2 % des naissances)(145).

Ce retard à la maternité n'est pas sans conséquences pour la femme et l'enfant à naître avec une augmentation des fausses couches, des problèmes obstétricaux, des hypotrophies et des anomalies congénitales.

### **X.3.2. Fréquence des rapports sexuels :**

La fréquence des rapports sexuels est un élément déterminant dans la procréation. La fréquence des rapports sexuels et surtout leur pratique pendant la période optimale de fertilité, qui se situe 48 h avant l'ovulation. De manière logique, en l'absence totale de rapport sexuel, la fécondabilité est nulle. Avec moins d'un rapport par semaine, la fécondabilité reste inférieure à 20 %. La fréquence optimale se situe plutôt entre deux et quatre rapports par semaine (143).

### **X.3.3. Fenêtre de fécondité :**

Il existe une période du cycle qui est la plus fertile : la période péri-ovulatoire qui commence à l'apparition de la glaire et se termine dans les 12 heures suivant la maturation ovocytaire. Elle dure donc au maximum six jours. C'est le pic d'œstradiol qui entraîne une modification du mucus cervical. Celui-ci devient alors perméable aux spermatozoïdes. Par ailleurs,

l'augmentation du taux d'œstradiol à des valeurs supérieures à 160 pg/ml plus de 60 heures consécutives active les neurones kisspeptines, entraînant une inversion du feedback exercé par l'œstradiol sur l'hypophyse. Il en résulte un pic de LH (luteinizing hormone), une reprise de la méiose de l'ovocyte, sa maturation cytoplasmique et membranaire, la mise en place des granules corticaux en prévention de la polyspermie et l'ovulation. Les meilleurs taux de grossesse sont obtenus lorsque les rapports ont lieu deux jours avant l'ovulation(143).

#### **X.3.4. Le tabac :**

La fertilité est diminuée de 15 % chez les fumeuses et elle est également affectée par le tabagisme du conjoint. De plus, le tabac diminue de 15 % en moyenne la réserve ovarienne (143).

#### **X.3.5. Les maladies sexuellement transmissibles :**

Comme l'infection à Chlamydia, peuvent être responsables de pathologies tubaires.

#### **X.3.6. L'IMC :**

Chez la femme comme chez l'homme : une obésité chez la femme favorise les troubles de l'ovulation, diminue les chances d'implantation et augmente le risque de fausse couche spontanée. Un IMC bas avec restriction alimentaire peut entraîner une anovulation. Une obésité chez l'homme peut favoriser un hypogonadisme et une oligo-asthénotératospermie(145).

#### **X.3.7. L'âge de l'homme :**

la fertilité de l'homme diminue avec l'âge ; les chances de concevoir à 6 mois sont de 78 % à 25 ans et de 58 % à 35 ans(148).

#### **X.3.8. Les facteurs environnementaux :**

Quelques études alarmantes ont montré une altération de la qualité du sperme en matière de concentration des spermatozoïdes, de mobilité et d'atypies, mais il est difficile de conclure à l'heure actuelle sur les facteurs incriminés. Les causes évoquées sont le stress, la chaleur et des polluants environnementaux (pesticides ou autres toxiques perturbateurs endocriniens). Les toxiques, comme le tabac, l'alcool ou autres drogues, altèrent la fertilité chez l'homme (145).

## **X.4. Exploration du couple infertile :**

### **X.4.1. Exploration féminine :**

#### **X.4.1.1. Recherche d'une pathologie de l'ovulation :**

Elle doit être adaptée à la clinique : devant une aménorrhée, on demande d'emblée des dosages de l'estradiol (E2), des gonadotrophines (FSH et LH) et de la prolactine à la recherche d'une hyperprolactinémie, d'une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) ou d'un hypogonadisme hypogonadotrophique. En présence d'un hirsutisme, ou selon le contexte (par exemple s'il existe des critères évoquant un SOPK), on complète l'exploration par un dosage de testostérone totale. En cas de signes cliniques d'hypercorticisme, on demande un test de freinage minute et un cortisol libre urinaire. En cas de cycles réguliers sans point d'appel, il peut parfois être utile de vérifier le caractère ovulatoire des cycles par des tests urinaires de LH et/ou par un dosage de progestérone entre le 20<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> jour, ou à défaut par une courbe de température. Les examens pour rechercher une pathologie de l'ovulation doivent être correctement réalisés pour être interprétables. Les dosages hormonaux sont habituellement réalisés, en l'absence d'aménorrhée, en début de cycle (entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour), lors de règles spontanées ou bien induites par un progestatif non antigonadotrope, comme la dydrogestérone (Duphaston®). En cas d'aménorrhée, les dosages peuvent être réalisés à tout moment, incluant des sous-unités bêta de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) au moindre doute (148,153).

#### **X.4.1.2. Échographie pelvienne :**

Elle doit être réalisée par voie endovaginale, sauf exception. Elle est l'examen à pratiquer en première intention, car elle apporte des informations à la fois sur les ovaires et sur l'état de l'utérus, et permet un test de perméabilité tubaire (hysterosalpingo-foam sonography [HyFoSy]), ce qui permet de vérifier l'absence d'hydrosalpinx avant une éventuelle hystérosalpingographie (HSG). Les recommandations du CNGOF de 2022 ont placé l'échographie de contraste tubaire comme solution de remplacement de l'HSG en première intention, en l'absence de pathologie tubaire suspectée(158).

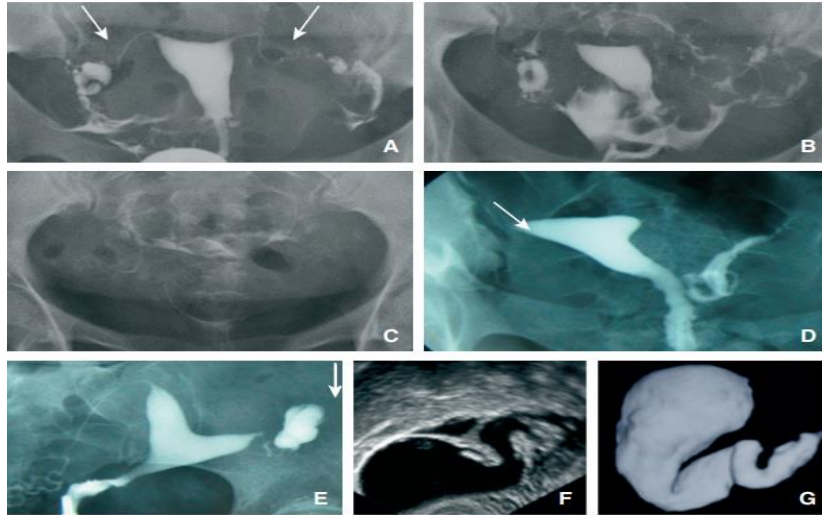
L'échographie pelvienne précise la taille ou le volume des ovaires (normalement près de 6 ml), le nombre de petits follicules antraux (compte des follicules antraux [CFA]) de 2 à 9 mm (CFA normal entre 6 et 19 par ovaire, dépendant de l'âge) (159), et la maturation folliculaire

selon la date du cycle. L'utilisation de la 3D avec comptage manuel ou automatisé (sonography-based automated volume count [SonoAVCTM]) des follicules permet une meilleure précision de la mesure du CFA. Elle permet également de préciser l'état de la cavité utérine par la coupe coronale en 3D et l'épaisseur et l'aspect de l'endomètre, reflet de l'imprégnation hormonale. Par ailleurs, il n'est pas exceptionnel qu'une échographie pratiquée dans l'exploration d'une infertilité dépiste une malformation utérine. L'échographie 3D permet de mieux visualiser la cavité utérine (recommandations 2022 du Collège national des gynécologues et obstétriciens français [CNGOF]) et peut être complétée si besoin, en cas de suspicion d'anomalie, par une injection de sérum physiologique dans la cavité pour réaliser une hystérosonographie.

### **X.4.1.3. Hystérosalpingographie (HSG) :**

L'HSG est une opacification de la cavité utérine et des trompes à l'aide d'un produit de contraste iodé.

La recherche d'une obstruction des trompes est essentielle dans le bilan de fertilité, elle a une sensibilité et une spécificité de 65 % et 83 %, respectivement(147).L'HSG se pratique en première partie de cycle, en l'absence de saignement et sous couverture antibiotique pour limiter le risque de salpingite. L'étude de la perméabilité tubaire comprend la visualisation des trompes, des plis ampullaires et le passage péritonéal du produit de contraste. La qualité du passage tubaire est évaluée par la diffusion du produit de contraste (brassage péritonéal) et l'absence de rétention de produit après évacuation complète de la cavité utérine (cliché tardif). L'HSG permet également d'apprécier l'état de la cavité utérine, de dépister la présence de malformations ou de pathologies acquises telles que les synéchies, les polypes ou les fibromes, avec toutefois une sensibilité et une spécificité nettement moindres qu'avec l'échographie 3D. La recherche d'une sérologie positive pour les Chlamydia trachomatis peut également orienter vers une cause tubaire. En effet, l'infection à Chlamydia est le plus souvent asymptomatique et représente plus de 50 % des causes d'altérations tubaires.



**Figure 11: Etat tubaire normal et pathologique évalué par hystérosalpingographie (HSG) et échographie. (148)**

(A), brassage péritonéal précoce (B), résorption normale du produit de contraste (C). (D). Obturation tubaire droite proximale (flèche) chez une patiente avec antécédents de salpingite. La trompe gauche est perméable. E. Hydrosalpinx gauche (flèche) se traduisant par une accumulation du produit de contraste au niveau de la trompe gauche. F, G. Image d'hydrosalpinx en échographie 2D (F) et 3D (G)

#### **X.4.1.4. Étude de l'interaction glaire-sperme :**

Elle se fait par le test de Hühner, ou test post coïtal. Compte tenu de sa très faible valeur prédictive, ce test ne doit plus être réalisé en pratique courante. Il peut éventuellement être proposé en deuxième intention en cas d'infertilité inexpiquée. Ce test consiste en un prélèvement de glaire endocervicale en phase pré ovulatoire, 9 à 12 h après un rapport sexuel. Ce test apporte plus une orientation thérapeutique qu'une valeur diagnostique. En effet, en cas de négativité (pas de spermatozoïdes mobiles dans la glaire malgré un sperme normal ou peu altéré), la thérapeutique s'oriente plutôt vers une insémination intra-utérine (IIU) qui corrige un facteur cervical.

#### **X.4.1.5. Examens particuliers :**

En cas d'anomalie utérine détectée par l'échographie pelvienne et/ou l'HSG, une hystérosonographie et/ou une hystéroscopie ambulatoire sont pratiquées. Celles-ci sont peu invasives et permettent de confirmer l'existence d'une pathologie endocavitaire, comme un polype, ou bien d'évaluer un retentissement sur la cavité d'une pathologie utérine telle qu'un myome sans avoir recours obligatoirement à un geste chirurgical sous anesthésie générale. D'autres examens sont pratiqués en fonction du Contexte : par exemple, un caryotype et une recherche de prémutation du gène FMR1 en cas d'IOP, une imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne si besoin dans le cadre d'une suspicion d'endométriose ou

encore un bilan métabolique si surpoids et/ou SOPK. La coéloscopie peut être proposée selon le contexte en cas de pathologie tubaire (par exemple la présence d'un hydrosalpinx) ou d'endométriose symptomatique. Elle peut être aussi discutée dans les infertilités inexpliquées. Elle permet à la fois une exploration et éventuellement une thérapeutique qui peuvent être réalisées dans le même temps(148).

#### **X.4.2. Exploration masculine :**

##### **X.4.2.1. Spermogramme :**

Il doit être prescrit en première intention (148). Il est réalisé par masturbation sur place au laboratoire. La lecture doit être faite par des biologistes entraînés. Avant sa réalisation, on demande au patient un délai d'abstinence de 2 à 7 jours (recommandations de l'Organisation mondiale de la santé [OMS])(160).

##### **X.4.2.2. En deuxième intention :**

Les dosages hormonaux, l'échographie scrotale et l'échographie des organes génitaux internes.

#### **X.5. Les étiologies de l'infertilité :**

L'étiologie de l'infertilité du couple implique la femme dans environ 60 à 70 % des cas et l'homme dans 50 à 60 % des cas. Chez 40 % des couples, la cause de l'infertilité est mixte. L'infertilité reste inexpliquée dans 10 à 20 % des cas(148).

##### **X.5.1. Étiologies féminines :**

On distingue trois grandes causes d'infertilité féminine qui sont : les anomalies de l'ovulation, les causes « mécaniques », incluant l'obstruction tubaire ou l'endométriose, et les pathologies utérines responsables de troubles de l'implantation.

##### **X.5.1.1. Troubles de l'ovulation :**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les troubles ovulatoires représentent environ 25 % des diagnostics d'infertilité(147). L'OMS (ou World Health Organization [WHO]) a proposé une classification des troubles de l'ovulation en 1974 (**Tableau 1**). On peut schématiquement distinguer trois grands groupes d'étiologies : les hypogonadismes hypogonadotrophiques correspondant au WHO I, caractérisé par une carence estrogénique. Les anovulations sans carence estrogénique qui correspondent à la fois aux anovulations par hypogonadismes

partiels (WHO IIA), mais surtout aux anovulations avec hyperandrogénie de type SOPK (WHO IIB). Les hypogonadismes hypergonadotrophiques correspondant aux insuffisances ovariennes primitives patentes (WHO III). Une anovulation doit être suspectée lorsque les cycles menstruels se produisent de manière irrégulière, en cycles inférieurs à 21 ou supérieurs à 35 jours (bien que pour la plupart des femmes, la durée du cycle est > 25 jours), ou si la patiente signale des saignements utérins anormaux ou une aménorrhée(161). L'ovulation survient généralement 14 jours avant le début des règles. Lorsque les antécédents menstruels sont incertains ou inadéquats, l'ovulation peut être documentée par un taux sérique de progestérone post ovulatoire obtenu au cours de la phase lutéale, environ 1 semaine avant les règles attendues(147,148).

**Tableau 1: Profil hormonal et échographique dans les différents troubles de l'ovulation définis par la classification de l'Organisation mondiale de la santé(148).**

|                                           | WHO Ia | WHO IIa | WHO IIb | WHO III |
|-------------------------------------------|--------|---------|---------|---------|
| FSH                                       | N ou ↓ | N       | N       | ↑       |
| LH                                        | N ou ↓ | N       | N ou ↑  | ↑       |
| Estradiol                                 | ↓      | N       | N ou ↑  | ↓ ou ↑  |
| Androgènes                                | N ou ↓ | N       | N ou ↑  | ↓       |
| Échographie (nombre de petits follicules) | N ou ↓ | N ou ↑  | ↑       | ↓       |

FSH : hormone folliculostimulante ; LH : luteinizing hormone ; N : normale ; WHO : World Health Organization.

#### **X.5.1.1.1. Anovulations par déficit gonadotrope :**

##### **A. Hyperprolactinémies :**

L'anovulation peut être secondaire à une hyperprolactinémie, qui est recherchée systématiquement du fait de sa fréquence. En effet, l'hyperprolactinémie est responsable de 20 % des anovulations et constitue donc une cause majeure d'aménorrhée avec ou sans galactorrhée(162). L'hyperprolactinémie entraîne un déficit gonadotrope par inhibition de la sécrétion de GnRH hypothalamique, elle-même liée à un déficit en kisspeptine (163). L'étiologie non tumorale principale en dehors de la grossesse est la prise médicamenteuse (neuroleptiques – antidépresseurs notamment). En l'absence de cause médicamenteuse, l'hyperprolactinémie résulte le plus souvent d'une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire. Elle a alors deux origines : principalement une sécrétion directe par un adénome (prolactinome) ou une sécrétion indirecte par compression de la tige pituitaire par un macro adénome hypophysaire, ou une tumeur suprasellaire non prolactinique responsable

d'une levée du tonus inhibiteur dopaminergique. La présence d'une hyperprolactinémie justifie donc la réalisation d'une IRM hypophysaire à la recherche d'un processus tumoral. Cependant, devant une infertilité, en particulier en l'absence de trouble du cycle, le diagnostic positif d'hyperprolactinémie doit reposer sur un dosage de la prolactine de bonne qualité(162).

### **B. Déficits gonadotropes avec prolactine normale :**

Ils peuvent être provoqués par des pathologies hypothalamiques, hypophysaires ou nutritionnelles.

\*Les plus fréquentes sont acquises avant ou après la puberté (148). La crainte dans ce contexte est l'existence d'une cause tumorale ou infiltrative qui nécessite une prise en charge spécifique qui, souvent, doit précéder le traitement de l'infertilité.

\*Les causes congénitales sont plus rares et se présentent souvent sous la forme d'une aménorrhée primaire avec un développement pubertaire variable (164,165). Elles posent parfois un problème de conseil génétique, car elles peuvent être provoquées par une pathologie à transmission autosomique dominante.

\*Les pathologies fonctionnelles sont les plus fréquentes, et pourtant sous-estimées. Elles sont fréquemment en rapport avec un apport calorique insuffisant ou déstructuré, souvent associé à une activité physique excessive par rapport à l'apport calorique ingéré (166,167), et sont également influencées par une susceptibilité génétique sous-jacente (168). Cette pathologie constitue un diagnostic d'exclusion qui ne peut être retenu que devant une IRM hypophysaire normale.

#### **X.5.1.1.2. Insuffisance ovarienne prématurée (IOP) :**

L'IOP est définie classiquement par une aménorrhée de plus de 6 mois avant l'âge de 40 ans associée à un taux élevé de gonadotrophines, particulièrement de FSH, contrôlée à deux reprises. Sa prévalence est estimée d'après certaines études à 1/10 000 chez les femmes de moins de 20 ans, à 1/1000 chez les femmes de moins de 30 ans et à 1 % chez les femmes de moins de 40 ans (148).

Le plus souvent, elle se manifeste par une aménorrhée secondaire chez une femme ayant un passé de puberté normale. Cependant, lorsque l'atteinte ovarienne est précoce, on observe une absence plus ou moins complète de développement pubertaire avec une aménorrhée primaire.

En dehors des causes iatrogènes (radio- ou chimiothérapie), les causes les plus fréquentes sont : les pathologies auto-immunes (169) et certaines causes génétiques ou chromosomiques, comme le syndrome de Turner et la prémutation du gène FMR1 (170). Cependant, malgré les investigations à visée étiologique, l'IOP reste à l'heure actuelle inexpliquée dans environ 70% des cas, surtout en cas d'aménorrhée secondaire(148).

Cliniquement, dans l'IOP patente, l'aménorrhée s'associe de façon variable à des signes de carence estrogénique comme la sécheresse vaginale, les bouffées de chaleur, les troubles de l'humeur. Biologiquement, dans ce tableau typique, la FSH élevée est accompagnée d'une LH élevée et d'un E2 bas ou indosable ; l'AMH (peu utile dans ce contexte) est le plus souvent effondrée, parallèlement au nombre de follicules antraux, mesuré en échographie, reflet de l'épuisement folliculaire. Cependant, l'insuffisance ovarienne peut aussi être moins typique dans les formes débutantes appelées aussi « insipiens », « occultes » ou encore « fluctuantes » (171).

### **X.5.1.1.3. Anovulations chroniques avec hyperandrogénie :**

#### **A. Syndrome des ovaires polykystiques :**

Il s'agit de l'endocrinopathie ovarienne la plus fréquente : elle touche en effet 5 à 15 % des femmes en âge de procréer. Le SOPK est à l'origine de différents motifs de consultation : troubles du cycle menstruel de type aménorrhée ou spanioménorrhée, hyperandrogénie et infertilité féminine. La physiopathologie du SOPK associe une hyperandrogénie ovarienne et un trouble de la folliculogenèse, avec notamment l'absence de croissance et de sélection d'un follicule dominant. Le diagnostic est fait sur des critères cliniques (troubles du cycle, hyperandrogénie clinique), hormonaux (hyperandrogénie biologique) et/ou échographiques (aspect d'ovaires polymicrokystiques) (172). C'est un diagnostic d'élimination après notamment l'élimination d'un bloc en 21-hydroxylase et d'un hypercorticisme ou d'une autre cause d'anovulation.

Individualiser ce diagnostic est important, car ce syndrome nécessite une prise en charge particulière, une information et une éducation thérapeutique sur les conséquences à court et à long terme de ce syndrome, notamment pendant la grossesse (diabète gestationnel, hypertension artérielle).

#### **B. Déficit en 21-hydroxylase :**

Il s'agit d'une cause importante d'anovulation avec hyperandrogénie. Sa fréquence étudiée dans la population générale est estimée entre 1 et 2 %. La fréquence dans un groupe de

femmes présentant un hirsutisme est estimée de 2 à 6 % selon les études(148). Ce diagnostic doit être systématiquement recherché, car sur le plan clinique la présentation ressemble beaucoup à celle du SOPK (173). Il est recherché par le dosage matinal de la 17-OHP en début de phase folliculaire. En cas de 17- OHP inférieure à ce seuil, le diagnostic ne peut pas être porté de façon formelle, dans ces cas, le test au Synacthène® sur la 17-OHP est très utile. Le diagnostic confirmé par les dosages hormonaux doit être complété par une analyse génétique. En effet, près de la moitié des patientes avec un bloc en 21-hydroxylase à révélation tardive sont porteuses d'une anomalie sévère d'un des allèles du gène CYP21B(148). En cas d'anovulation par déficit en 21-hydroxylase à révélation tardive, on est amené à « freiner » l'axe corticotrope par l'hydrocortisone ou la dexaméthasone. Les doses utilisées peuvent être comprises entre 20 et 40 mg pour l'hydrocortisone et 0,5 à 1 mg le soir pour la dexaméthasone(174). Il s'agit d'un traitement transitoire qui doivent être diminués et progressivement arrêtés une fois la grossesse obtenue(148).

### **X.5.1.2. Causes mécaniques d'infertilité :**

Les étiologies les plus fréquentes d'infertilité mécanique sont liées à une altération de la perméabilité tubaire qui peut être due à de multiples causes.

#### **X.5.1.2.1. Infertilité tubaire :**

L'infertilité tubaire, définie soit par l'obstruction des trompes de Fallope, soit par l'incapacité des trompes à prélever un ovocyte de l'ovaire en raison d'adhérences pelviennes, représente entre 11 % et 67 % des diagnostics d'infertilité, selon la population étudiée(147). L'infertilité tubaire doit être suspectée chez les femmes ayant des antécédents d'infection sexuellement transmissible (la cause la plus fréquente de maladie tubaire)(175), de chirurgie abdominale ou d'infection intra-abdominale antérieure ( rupture de l'appendice). La gravité des anomalies tubaires aide à déterminer le traitement le plus efficace.

La stratégie idéale pour les patientes présentant des anomalies des trompes de Fallope qui souhaitent maintenir leur fertilité continue de faire débat. Les procédures chirurgicales visant à évaluer la perméabilité des trompes peuvent parfois révéler des anomalies ayant un lien incertain avec l'infertilité. Les dernières avancées en matière de méthodes de diagnostic, de traitements cliniques et chirurgicaux pour diverses anomalies des trompes de Fallope et leurs effets sur la fertilité sont constamment mises à jour (152).

**A. Les anomalies congénitales des trompes :**

Les malformations congénitales des trompes de Fallope peuvent être classées en trois catégories (152):

1. Absence totale, partielle ou segmentée.
2. Duplication, qui peut affecter les ostiums et/ou les trompes.
3. Lumières et diverticules multiples.

Étant donné que ces anomalies tubaires mineures n'avaient auparavant aucun effet sur la fertilité, il existe peu d'études sur leur prévalence en général. Des variations subtiles dans l'anatomie des trompes ont été observées plus fréquemment chez les femmes infertiles (176,177). L'infertilité résulte de l'oblitération de la trompe accessoire au point de connexion à la trompe principale et de la perte des ovules après avoir été capturés par la trompe accessoire. La trompe accessoire peut provoquer un pyosalpinx, un gonflement kystique, une torsion et une grossesse extra-utérine ; de plus, elle est associée à l'endométriose(152).

La corrélation de cette pathologie avec l'infertilité est encore débattue (178), et le résultat de la réussite de la FIV chez les patientes sans autre cause d'infertilité trouvée était significativement élevé(179).

**B. Kystes para-ovariens et para-tubaires :**

Environ 10 % des masses annexielles sont constituées de kystes para-ovariens et para-tubaires, situés entre l'ovaire et la trompe de Fallope dans le ligament large. Ces kystes sont relativement fréquents, généralement asymptomatiques et souvent découverts fortuitement. On pense qu'ils proviennent du mésothélium ou de restes de canaux para-mésonephriques (Müllérien) et mésonephriques (Wolffien). Les restes du canal para-mésonephrique, appelés hydatides de Morgagni, se développent souvent dans le ligament large plutôt qu'aux extrémités fimbriées de la trompe de Fallope. Ce sont de petits kystes remplis de liquide séreux qui sont plus fréquemment identifiés avec l'avènement de l'échographie endovaginale. Faire la distinction entre les kystes ovariens et para-ovariens peut être difficile(180). Le signe « split », visible sur les images échographiques, permet d'établir le diagnostic. Il est important de noter que l'hydatide de Morgagni a été trouvée chez plus de la moitié des patientes présentant une infertilité inexplicée, agissant potentiellement comme un obstacle pour la capture de l'ovule, leur résection chirurgicale conduit à des résultats favorables sur la fertilité(152).

**C. Maladie inflammatoire pelvienne (MIP) :**

La MIP, dans la majorité des cas, est liée à des infections sexuellement transmissibles comme *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*. L'utérus, les trompes de Fallope et/ou les ovaires peuvent tous être touchés, et l'infection remonte souvent du tractus génital inférieur. Les estimations suggèrent que parmi les femmes âgées de 35 à 44 ans, 33,6 % ont connu au moins un épisode de salpingite et 16,1 % ont connu au moins un épisode de MIP, tandis que 10,7 % n'ont connu qu'un seul épisode de salpingite sans épisodes de MIP supplémentaires(181). La MIP peut entraîner des cicatrices, des adhérences et une occlusion partielle ou totale des trompes de Fallope. Cela peut entraîner la perte de cellules épithéliales ciliées dans la couche interne de la trompe de Fallope, entravant le transit de l'ovule et augmentant le risque d'infertilité et de grossesse extra-utérine. Les adhérences peuvent également provoquer des douleurs pelviennes persistantes(182). La MIP peut être aiguë, chronique ou subclinique et est souvent sous-diagnostiquée. Les symptômes de la MIP peuvent être légers ou insidieux, et certaines femmes peuvent ne présenter aucun signe ou symptôme, ne réalisant le problème que lorsqu'elles sont confrontées à l'infertilité ou à des douleurs pelviennes chroniques. La salpingite peut ne pas être visible à l'échographie. La directive nationale britannique de 2011 sur la MIP indique que la douleur abdominale basse récente et la sensibilité localisée à l'examen bimanuel sont suffisantes pour un diagnostic et l'initiation du traitement(183,184). La MIP est considérée comme la principale cause d'adhérences tubaires et d'anomalies acquises, le traitement précoce étant le principal facteur influençant les résultats et la progression de la maladie.

**D. Abcès tubo-ovarien (ATO) :**

L'abcès tubo-ovarien représente un stade plus avancé d'infection et d'inflammation. Ces abcès se développent généralement comme une conséquence tardive de la MIP et forment une masse infectieuse dans les annexes. Les ATO peuvent également se développer en raison de la propagation d'une infection à partir d'un organe de voisinage, le plus souvent l'appendice, ou en conjonction avec une tumeur maligne d'un organe pelvien. De nos jours, une rupture d'ATO constitue une urgence chirurgicale tandis que la prise en charge d'une ATO non rompue est plus controversée. La plupart des études rapportent un taux de réussite de 70 % ou plus avec une gestion conservatrice de l'ATO(185,186). Comme la plupart de ces patientes sont des femmes en âge de procréer, la fonction hormonale et la fertilité sont des préoccupations importantes. Les antibiotiques intraveineux, associés à la radiologie interventionnelle, comme le drainage transvaginal échoguidé, ont montré de bons résultats

pour les AOT de taille inférieure à 5 cm. Pour les AOT de plus de 5 cm, une approche coelioscopique est recommandée(187), qui peut également préserver la fertilité chez environ la moitié des patients(188). Avec un traitement médical seul, il existe un risque de rupture et de péritonite potentiellement mortelle de 3 à 4 %, alors que la coelioscopie immédiate a un taux de réussite de 90 à 100 %(189). Les abcès tuboovariens ont un impact négatif sur la fonction ovarienne, avec de faibles taux de grossesse observés après une ATO(190).

### **E. Salpingite isthmique noueuse (SIN) :**

La partie isthmique de la trompe de Fallope peut développer un gonflement nodulaire pouvant atteindre quelques centimètres de diamètre, bien qu'il puisse également affecter d'autres parties de la trompe de Fallope. Bien que la cause exacte reste inconnue, elle est probablement due à un processus acquis. Il existe actuellement trois étiologies proposées : infection, invasion cellulaire et malformations congénitales(191). La plupart des preuves semblent soutenir une cause acquise. Sa prévalence chez les femmes fertiles et en bonne santé varie de 0,6 % à 11 %, mais elle est nettement plus susceptible de survenir en cas de grossesse extra-utérine et d'infertilité(192). L'hystérosalpingographie est la première ligne d'investigation de l'infertilité et constitue également une méthode de diagnostic efficace de la salpingite isthmique noueuse. La gestion de la fertilité des patientes atteintes de SIN implique souvent une technologie de procréation assistée, avec des études montrant 80 % de chances d'avoir une naissance vivante au cinquième cycle de FIV(193).

### **F. Hydrosalpinx :**

L'hydrosalpinx est une affection relativement courante qui peut être diagnostiquée seule ou dans le cadre d'un processus pathologique plus complexe, tel que l'endométriose pelvienne ou MIP. Cela se produit lorsque les sécrétions s'accumulent dans la lumière des trompes de Fallope bloquée, empêchant les sécrétions de s'échapper par l'extrémité pavillonnaire et de pénétrer dans la cavité péritonéale. La MIP est la cause la plus fréquente d'occlusion tubaire distale et d'hydrosalpinx, avec d'autres causes moins fréquentes, notamment l'endométriose, les adhérences para-tubaire résultant d'interventions chirurgicales antérieures, les tumeurs tubaires et les grossesses extra-utérines tubaires. Les patientes peuvent être asymptomatiques ou ressentir des douleurs fréquentes dans le bas du dos ou dans le bassin.

À l'échographie, les plis longitudinaux élargis de la trompe de Fallope donnent à l'hydrosalpinx son aspect caractéristique de « roue dentée » en coupe transversale. L'IRM peut aider à clarifier la situation grâce à son contraste et sa résolution spatiale plus élevés(194,195).

Le traitement de l'hydrosalpinx pose un défi clinique. Les options chirurgicales pour les personnes présentant un blocage fimbrial comprennent la salpingotomie et la fimbrioplastie, qui ne conviennent que pour les petits hydrosalpinx à paroi mince avec une muqueuse saine(196). La présence d'hydrosalpinx est associée à un risque accru de grossesse extra-utérine et de fausse couche, probablement en raison de composants embryotoxiques présents dans le liquide de l'hydrosalpinx. Le taux de grossesse naturelle dans les deux ans suivant la néosalpingostomie était de 50 % pour les hydrosalpinx légers, de 17,39 % pour les hydrosalpinx modérés et de 15,6 % pour les hydrosalpinx sévères(197). En fait, la technologie de procréation assistée et le traitement combiné à l'hydrosalpinx entraînent un taux de grossesse cumulé de 61 %(198).

### **G. Endométriose tubaire :**

L'endométriose tubaire est caractérisée par la présence d'implants endométriaux ectopiques sur les trompes de Fallope. L'endométriose tubaire microscopique est plus fréquente chez les personnes atteintes d'endométriose que la maladie macroscopique. Si ces implants saignent dans la lumière, ils peuvent provoquer un hématosalpinx. Bien que la physiopathologie ne soit pas bien comprise, elle est considérée comme complexe et dépendante de la distribution anatomique des lésions endométriosiques(152). Les patientes atteintes d'endométriose tubaire peuvent ressentir des douleurs pelviennes, mais il n'y a pas d'association claire entre la gravité des symptômes et le stade de la maladie selon la classification de l'American Society for Reproductive Medicine(199).

### **H. Grossesse extra-utérine (GEU) :**

La GEU survient dans environ 1 à 2 % des grossesses. Plus de 98 % des grossesses extra-utérines s'implantent dans les trompes de Fallope. La cause exacte de la grossesse extra-utérine est inconnue, mais la plupart des facteurs de risque sont associés à la probabilité d'une lésion antérieure des trompes de Fallope, notamment une chirurgie abdominale ou pelvienne antérieure et une MIP. Actuellement, l'échographie endovaginale et la détermination du taux sérique d'hCG sont utilisées pour diagnostiquer une grossesse extra-utérine non rompue(200). La grossesse extra-utérine est l'une des rares conditions médicales qui peuvent être prises en charge dans l'expectative, au moyen de médicaments ou d'une intervention chirurgicale. De nombreuses revues systématiques ont examiné les résultats de la fertilité après prise en charge de la GEU chez les individus possédant une trompe controlatérale saine, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la sélection des patientes, les techniques chirurgicales et les intervalles de suivi. Les salpingotomies pourraient être sous-utilisées chez

les femmes présentant des facteurs de risque de maladie des trompes(201). L'issue reproductive après une grossesse extra-utérine traitée par méthotrexate était de 57,5 % après un an et de 66,9 % après deux ans(202,203).

### **X.5.1.2.2. La pathologie cervicale :**

Explique l'infertilité par le fait qu'elle est responsable d'une altération de la qualité de la glaire endocervicale qui empêche le passage des spermatozoïdes à travers le col. Elle est le plus souvent acquise après conisation ou électrocoagulation, qui sont utilisées dans le traitement de la dysplasie. Plus rarement, elle est congénitale, liée à l'exposition in utero par le Distilbène® ou dans le cadre de syndromes malformatifs(148).

### **X.5.1.2.3. L'endométriose :**

L'endométriose représente au moins 10 % des causes d'infertilité féminine et est caractérisée par la présence de tissu endométrial ectopique, altère la fertilité lorsqu'elle est sévère (présence de kystes ovariens et/ou lésions pelviennes diffuses). Les mécanismes possibles sont avant tout les adhérences pelviennes entraînant une altération de la motilité tubaire ou des phénomènes inflammatoires locaux. Pour certains auteurs, l'endométriose pourrait aussi induire une altération de la qualité ovocytaire surajoutant un autre facteur d'infertilité (204). Il est important de signaler ici que l'endométriose peut s'accompagner fréquemment de douleurs lors des rapports sexuels (dyspareunie), ce qui entraîne une diminution de la fréquence des rapports sexuels, donc des chances de conception (204,205).

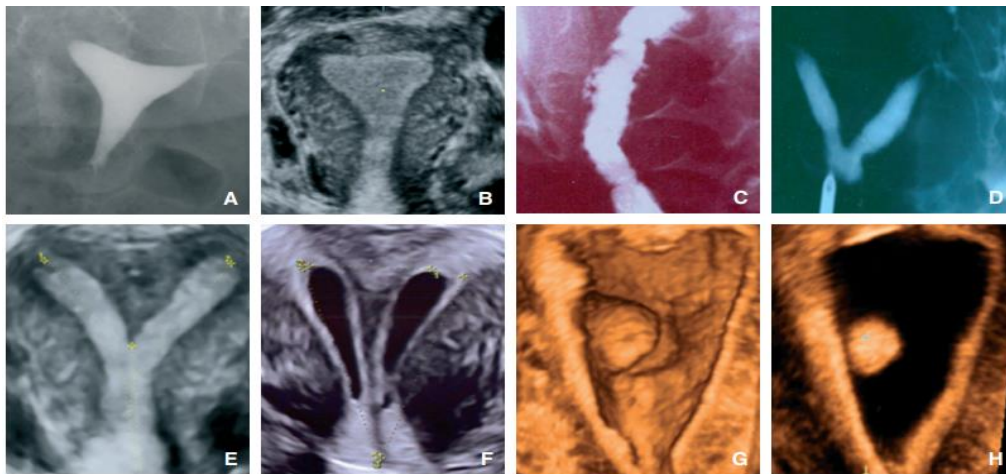
### **X.5.1.3. Causes utérines de l'infertilité :**

Les pathologies utérines sont responsables d'infertilité, car elles peuvent, d'une part, empêcher l'implantation de l'embryon ou, d'autre part, gêner son développement, ce qui aboutit à des issues défavorables de la grossesse telles que la fausse couche et l'accouchement prématuré (issues qui ne se limitent pas aux femmes infertiles)(148,206,207). Les causes les plus fréquentes sont acquises après la puberté. Il s'agit d'une part de lésions de l'endomètre, comme les synéchies après un curetage pour interruption de grossesse ou après une fausse couche. D'autre part, les myomes sous-muqueux qui refoulent la cavité utérine ou les polypes endocavitaires qui vont diminuer les chances de nidations (147,148).

Si le seul résultat anormal dans l'examen de l'infertilité est la présence d'adhérences intra-utérine, le pronostic de conception après lyse hystéroscopique des adhérences est bon(147). March et Israël(208) ont signalé que sur 69 femmes infertiles présentant des synéchie intra-

utérine et aucun autre facteur d'infertilité, 52 (75%) ont conçu après un traitement hystéroscopique.

Les malformations utérines congénitales (utérus bicorne ou unicorne, utérus cloisonné, aplasie ou hypoplasie utérine) ne sont pas rares, elles concernent 3 à 5 % des femmes infertiles(209). Elles peuvent empêcher l'implantation ou l'évolution d'une grossesse par des mécanismes variés qui sont : la réduction du volume utérin et l'incapacité de dilatation de l'utérus nécessaire au développement de la grossesse. Enfin, chez certaines femmes sans anomalie anatomique utérine décelable, on a invoqué l'existence de facteurs auto-immuns, vasculaires ou inflammatoires pouvant altérer l'endomètre. Dans ces cas, la relation de cause à effet est souvent difficile à démontrer(148).



**Figure 12:** Cavité utérine normale ainsi que certaines anomalies évaluées par différents types d'imagerie(148).

A, B. Cavité utérine normale en hystérosalpingographie (HSG) (A) et en échographie 3D (B) chez la même patiente. C. Image typique de synéchies utérines en HSG après curetage pour fausse couche. Ce type de lésion est souvent responsable d'une infertilité sévère par défaut d'implantation ou par incapacité à poursuivre une grossesse à terme. D à F. Utérus cloisonné responsable de fausses couches à répétition. Cette anomalie est montrée ici par trois techniques différentes que sont : l'HSG (D), l'échographie 3D (E) et l'hystérosonographie (F). G, H. Image de polype intra-utérin en échographie 3D (G) et hystérosonographie (H)

### **X.5.2. Étiologies masculines :**

Les troubles de la physiologie masculine, tels que de faibles concentrations de testostérone ou un faible nombre de spermatozoïdes, surviennent chez 35 % des couples infertiles(210). Un couple peut également avoir plusieurs facteurs contribuant à l'infertilité ; Par conséquent, une évaluation de l'infertilité masculine doit être effectuée en même temps que l'évaluation féminine. En plus des antécédents reproductifs, une analyse du sperme doit être effectuée pour déterminer le volume de sperme et la production de spermatozoïdes. Lorsque l'éjaculat ne contient pas de spermatozoïdes (azoospermie), la présence de spermatozoïdes dans un

échantillon d'urine confirme l'éjaculation rétrograde. L'azoospermie obstructive est définie comme l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat en raison d'une obstruction du transport des spermatozoïdes. Chez les hommes atteints d'azoospermie obstructive, la constatation d'une absence bilatérale congénitale du canal déférent devrait inciter l'évaluation d'une mutation du régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose, la protéine absente chez les patients atteints de mucoviscidose. La cause la plus fréquente d'azoospermie non obstructive est l'insuffisance testiculaire primaire, un diagnostic qui nécessite des taux sériques de testostérone totale et de FSH et des tests ultérieurs basés sur les résultats initiaux. Le traitement de l'azoospermie comprend le prélèvement chirurgical de spermatozoïdes dans les testicules afin d'obtenir des spermatozoïdes pour une utilisation immédiate dans les cycles de procréation médicalement assistée ou la cryoconservation pour une utilisation ultérieure.

## **X.6. Prise en charge de l'infertilité :**

Avant toute prise en charge, une vérification du statut d'immunisation contre la toxoplasmose, la rubéole, est faite pour proposer des mesures préventives adéquates. Le dosage de la TSH est recommandé en pré conceptionnel. La supplémentation en acide folique est commencée. Comme cela a été mentionné précédemment, le mode de vie, le poids, l'arrêt des toxiques sont abordés dès la première consultation et réabordés si nécessaire. Les modalités et la complexité du traitement des infertilités sont évidemment liées aux causes sous-jacentes. Pour ce qui est des maladies endocrines, le traitement étiologique de celles-ci permet souvent de restaurer une fertilité normale. Par exemple, la normalisation d'une hyperprolactinémie permet une restauration de la mécanique ovulatoire et des grossesses spontanées sans avoir recours à une prise en charge complexe. La prise en charge de maladies constitutionnelles sans traitement étiologique possible, comme le SOPK ou certains déficits gonadotropes, nécessite souvent un traitement inducteur de l'ovulation simple sans recours à la PMA et, dans les cas plus difficiles, des stimulations plus complexes avec ou sans recours à la PMA. Dans tous les cas, ces patientes doivent être prise en charge par des médecins compétents dans les pathologies de l'infertilité. En troisième ligne, il existe des affections dont le traitement passe obligatoirement par la manipulation de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes) : c'est par exemple le cas des infertilités tubaires chez la femme ou des oligo/azoospermies

## **X.6.1. Les moyens thérapeutiques :**

### **X.6.1.1. Inductions de l'ovulation « simples » :**

Elles ont comme objectif d'induire des ovulations chez une femme en anovulation chronique, le plus souvent par SOPK ou par insuffisance gonadotrope, quelle qu'en soit l'étiologie, ce qui exclut évidemment les femmes qui ovulent. Elles sont proposées après avoir vérifié la perméabilité tubaire et le spermogramme. Ces techniques simples font appel soit à l'administration par voie orale d'antiœstrogènes (citrate de clomifène [CC] ou Clomid®) ou d'inhibiteurs de l'aromatase (IA) (létrozole), soit à l'administration parentérale de gonadotrophines ou de GnRH administrée de façon pulsatile grâce à une pompe portable(148).

- ❖ Le citrate de clomifène est un modificateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes qui bloque l'effet de rétroaction négative de l'œstradiol circulant et provoque une augmentation de la fréquence des impulsions de l'hormone hypothalamique de libération des gonadotrophines (GnRH) et la production subséquente de FSH hypophysaire et d'hormone lutéinisante (LH), favorisant la croissance folliculaire ovarienne.
- ❖ Le létrozole bloque l'aromatase, réduisant les concentrations sériques d'œstradiol et stimulant les gonadotrophines hypophysaires.

Le citrate de clomifène et les inhibiteurs de l'aromatase ont tous deux un taux de grossesses multiples inférieur à 10 %, dont la majorité sont des grossesses gémellaires(211). Chez les femmes atteintes du SOPK recevant une induction de l'ovulation, le létrozole est le traitement de première intention basé sur l'essai Pregnancy in Polycystic Ovary II, qui a démontré que le létrozole entraîne des taux de naissances vivantes plus élevés que le clomifène (103 sur 374 [taux de naissances vivantes de 27,5 %] contre 72 sur 376 [taux de naissances vivantes de 19,1 %])(211).la Cochrane de 2018, l'examen de 13 étude portant sur 2954 femmes comparant le clomifène au létrozole a abouti à une conclusion similaire (212).

Ces agents oraux sont moins utiles chez les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope, qui peuvent présenter une réponse gonadotrophine hypophysaire endogène limitée ou nulle. Chez ces patientes, l'administration de GnRH pulsatile rétablit la stimulation physiologique de la FSH et de la LH endogènes dans le but d'induire la maturation folliculaire et l'ovulation. La fréquence des impulsions est ajustée pour imiter la variation physiologique de la variabilité des impulsions de GnRH. Le traitement par la GnRH pulsatile entraîne des taux de grossesse de 93 % à 100 % après une période allant jusqu'à 6 mois et est bien toléré,

aucun cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère n'ayant été signalé. Comme alternative, les gonadotrophines exogènes peuvent être utilisées pour stimuler directement les follicules ovariens. Chez les femmes atteintes d'hypogonadisme hypogonadotrope, le dysfonctionnement ovulatoire intrinsèque nécessite l'utilisation d'un déclencheur ovulatoire exogène(147).

#### **X.6.1.2. L'insémination intra-utérine (IIU) :**

L'insémination est précédée le plus souvent d'une stimulation ovarienne. Elle est réalisée en plaçant des spermatozoïdes dans l'utérus 24 à 36 heures après un pic endogène de LH ou un déclencheur exogène de l'ovulation. L'injection du sperme du partenaire se fait directement au fond de la cavité utérine par un cathéter souple, Les IIU sont indiquées en cas d'infertilité idiopathique ou d'origine cervicale ou en cas d'infertilité masculine modérée avec plus d'un million de spermatozoïdes mobiles progressifs obtenus après migration. Elles peuvent être également proposées en cas d'éjaculation rétrograde. Chez les patientes présentant une infertilité inexplicée, l'IIU doit être réalisée en association avec la stimulation de l'ovulation, car l'IIU seule n'augmente pas les taux de grossesse dans cette population(147,148).

#### **X.6.1.3. Techniques d'assistance médicale à la procréation type fécondation in vitro avec ou sans injection intracytoplasmique de spermatozoïde**

Ces techniques sont principalement constituées par la FIV simple, sans micro-injection de spermatozoïdes dans l'ovocyte, ou la FIV avec une ICSI.

Le but de la FIV est de provoquer une rencontre des gamètes mâles et femelles en dehors de l'utérus lorsque celle-ci n'est pas possible dans les trompes, par exemple dans les obstructions tubaires. Dans l'ICSI, l'indication est essentiellement l'existence de spermatozoïdes peu nombreux et/ou peu mobiles (oligoasthénospermie sévère). Elle vise à permettre l'entrée forcée d'un spermatozoïde dans l'ovocyte qui serait difficile ou impossible par une simple FIV. Le but de ces procédures est l'obtention de plusieurs embryons viables qui sont mis en culture pendant 1 à 6 jours, dont un sera transféré dans l'utérus de la femme sous guidage échographique. Les embryons surnuméraires sont congelés par la technique de vitrification pour une utilisation ultérieure(147,148).

#### **X.6.2. Choix du traitement de l'infertilité :**

Pour les personnes présentant une anovulation, l'induction de l'ovulation avec des rapports sexuels programmés est souvent le premier choix de traitement approprié. Pour les couples

souffrant d'infertilité inexpliquée, l'American Society for Reproductive Medicine recommande un premier cycle de 3 à 4 cycles de stimulation ovarienne avec insémination intra-utérine, une approche qui peut également être utilisée pour les femmes atteintes d'endométriose ou les partenaires atteints d'infertilité masculine légère. La FIV doit être envisagée si ces approches n'aboutissent pas à une grossesse. L'essai Fast Track and Standard Treatment, qui a randomisé des femmes souffrant d'infertilité inexpliquée pour recevoir soit 3 cycles de clomifène-IIU suivis de 3 cycles de gonadotrophines-IIU avant la FIV, soit 3 cycles de clomifène-IIU suivis de 6 cycles de FIV, a déterminé que le délai de grossesse était significativement plus rapide (8 contre 11 mois)(213). Ainsi, les cycles gonadotrophine-IIU ne sont pas recommandés pour l'infertilité inexpliquée(147). L'âge est une autre considération qui devrait guider la prise de décision. Les taux de réussite des traitements de fertilité diminuent avec l'âge : les taux de grossesse par cycle pour le clomifène et l'insémination intra-utérine sont de 8,2 % chez les femmes âgées de 35 à 37 ans, de 6,5 % chez les femmes âgées de 38 à 40 ans, de 3,6 % chez les femmes âgées de 41 à 42 ans et de 0,8 % chez les femmes de plus de 42 ans(147). Un essai randomisé évaluant les stratégies de traitement de l'infertilité inexpliquée chez les femmes âgées de 38 à 42 ans a révélé des taux de naissances vivantes plus élevés chez les couples subissant une FIV immédiate (31,4 % sur 2 cycles de traitement) par rapport à ceux subissant une stimulation ovarienne – IIU avec clomifène (15,7 %) ou gonadotrophines (13,5 %)(214). Ainsi, la FIV immédiate peut être considérée comme une stratégie de traitement de première intention chez les femmes de plus de 38 à 40 ans. La FIV immédiate est également indiquée en cas d'infertilité masculine grave, d'infertilité tubaire bilatérale non traitée ou dans les situations où un test génétique préimplantatoire sera utilisé.

*PARTIE  
PRATIQUE*

---

*MATERIEL*  
*ET METHODES*

---

## **I. MATERIEL :**

### **I.1. Population de l'étude :**

#### **I.1.1. Population source :**

Notre travail porte sur des patientes traitées pour une GEU tubaire avec confirmation échographique sous forme d'une masse latéro-utérine, d'un sac gestationnel ou même la visualisation d'un pôle embryonnaire voire d'une activité cardiaque associée à un taux de  $\beta$ HCG positif.

#### **I.1.2. Critères d'éligibilité :**

##### **I.1.2.1. Critères d'inclusion :**

- Patientes dont l'âge entre 18 et 45 ans.
- La certitude du diagnostic de GEU tubaire avec :
  - ❖ Confirmation échographique sous forme :
    - ✓ D'une image latéro-utérine, d'un sac gestationnel, d'un hématosalpinx ou même la visualisation d'un pôle embryonnaire voire d'une activité cardiaque.
    - ✓ La visualisation directe d'une masse latéro-utérine indépendante de l'ovaire.
    - ✓ Utérus vide.
  - ❖  $\beta$ hCG positif ayant une cinétique évocatrice, telle que l'absence de doublement, une faible réduction ou une stabilité des taux de  $\beta$ hCG après 48 heures.
- Seules les patientes désireuses d'une nouvelle grossesse sont répertoriées.
- Toutes les patientes incluses avaient au moins une trompe perméable (appréciée au cours du suivi après le TRT de la GEU).

##### **I.1.2.2. Critères de non inclusion :**

Sont exclues de cette étude les :

- Les grossesses hétérotopiques.
- Les GEU interstitielles.
- Les patientes avec grossesse extra-utérine tubaires prises en charge par expectative.
- Les patientes avec grossesse extra-utérine de localisation extra tubaire (implantation cervicale, ovarienne, cornuelle, sous-hépatique) ou avec grossesse extra-utérine de localisation inconnue.

- Les femmes ne déclarant aucun désir de grossesse ultérieure après la GEU.
- Les patientes avec obstruction tubaire bilatérale.
- Celles qui avaient subi une salpingectomie bilatérale.
- Patientes bénéficiant d'une fécondation in vitro après traitement de la grossesse extra-utérine.
- Patientes ayant des antécédents de tuberculose péritonéale.
- Patientes présentant une infertilité d'origine masculine.
- Patientes dont le dossier médical et le suivi sont incomplets.

### **I.1.2.3. Critères de jugement :**

Le principal critère de jugement était la fertilité spontanée après le traitement de la GEU, c'est à dire la survenue ou non d'une grossesse intra-utérine ou d'une grossesse extra-utérine au cours de la période de suivi (un an pour chaque patiente).

Seule la première GIU ou la première récurrence a été utilisée pour cette analyse.

## **I.2. Echantillonnage :**

Il s'agit d'une étude qui a inclus 132 patientes se présentant en consultation des urgences gynéco-obstétricales dans le service de gynécologie obstétrique du centre hospitalo-universitaire Ben Badis Constantine.

### **I.2.1. Taille de l'échantillon :**

La taille de l'échantillon est calculée par la formule suivante :

$$n = \frac{\epsilon^2 \times p \times q}{i^2}$$

n : taille de l'échantillon.

$\epsilon$  : niveau de confiance déduit du taux de confiance = 1.96.

p : prévalence de la maladie.

$$q = (1-p)$$

i = marge d'erreur = 3% = 0.03.

De ce fait, le calcul se fait comme suit :

La prévalence des grossesses extra-utérines est de 2% = 0.02

$$q = (1 - 0.02) = 0.98$$

$$n = (1.96)^2 \times 0.02 \times 0.98 / (0.03)^2 = 84.$$

Dans notre étude, nous avons pris 132 cas pour essayer d'avoir des résultats plus pertinents.

### **I.3. Lieu de l'étude :**

Il s'agit d'une étude monocentrique menée au niveau du service de gynécologie obstétrique du centre hospitalo-universitaire Docteur Ben Badis de Constantine.

Le CHU de Constantine est situé à l'est algérien. Il représente une structure à vocation régionale importante.

Le service de gynécologie-obstétrique représente l'un des plus grandes structures gynéco-obstétricales en Algérie, il comporte une capacité d'accueil de 160 lits répartis en 3 niveaux plus un Rez-de-chaussée dédié aux urgences, la consultation polyvalente et les bureaux des médecins.

### **I.4. Moyens :**

#### **I.4.1. Moyens humains :**

- Personnel médical et paramédical du service et du bloc opératoire.
- Personnel paramédical de la consultation externe au niveau de l'EPSP El Arbi Ben Mhidi Boussouf, Constantine.

#### **I.4.2. Moyens matériels :**

- Laboratoire central du CHU-Constantine.
- Echographe de marque Voluson S10 Expert de Général Electric, à double sonde avec doppler disponible dans le service de gynécologie-obstétrique du CHUC.
- Échographe de marque Aloka disponible dans la salle de consultation externe à l'EPSP El Arbi Ben Mhidi Boussouf.
- La pharmacie du service.
- Plateau technique du bloc opératoire.

### **I.5. Période d'étude :**

Période de l'étude allant du mois d'Aout 2022 jusqu'au mois de septembre 2024.

## **II. METHODES :**

### **II.1. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive et pronostique à visée analytique, monocentrique allant du mois d'Aout 2022 au mois de Septembre 2024, prenant en compte 132 patientes présentant une GEU tubaire, prises en charge dans le service de gynécologie obstétrique du centre hospitalo-universitaire de Constantine, avec déroulement prospectif de l'étude, ce qui a permis de recruter 165 patientes ayant eu une GEU tubaire dont 33 patientes n'ont pas été incluses dans l'analyse statistique ( 04 patientes ont été prise en charge par expectative, 2 patientes se sont divorcées, 3 patientes ont changé leur résidence loin de la wilaya de Constantine, une patiente dont l'anapath a révélé une grossesse molaire tubaire, 3 patientes ont eu obstruction tubaire bilatérale au cours du suivi qui ont été orientée vers un centre de PMA, 08 patientes ont été perdues de vu, 9 patientes ont été non désireuses de grossesse et 03 patientes qui ont refusé de faire le suivi à notre niveau).

C'est une étude de vraie vie, menée conformément à la déclaration d'Helsinki avec consentement éclairé de chaque patiente avant son inclusion (Annexe).

Les participantes étaient assurées de la confidentialité de leurs informations et que les résultats de la recherche seraient publiés de manière anonyme.

### **II.2. Déroulement de l'étude :**

#### **II.2.1. Interrogatoire :**

Toutes les participantes ont été interrogées via un questionnaire selon un protocole standard

L'interrogatoire évalue la douleur spontanée et recherche les facteurs de risque de GEU.

Les informations de base recueillies auprès de chaque femme comprenaient :

- Les caractéristiques sociodémographiques (âge, état civil, éducation, et institutions).
- Sa consommation de tabac.
- Les antécédents médicaux et antécédents chirurgicaux.
- Les antécédents gynécologiques et obstétricaux (la gestité, la parité, accouchement par césariennes, fausses couches, interruptions médicales de grossesse, interruptions

volontaires de grossesse, les antécédents de GEU, l'infertilité antérieure, les causes d'infertilité, les TRT inducteurs utilisés, une chirurgie annexielle antérieure).

- Utilisation antérieure de contraceptifs (y compris la contraception d'urgence au lévonorgestrel ; DIU ; pilules contraceptives orales] ; et d'autres méthodes telles que les préservatifs, la méthode de retrait et la méthode du rythme du calendrier).
- Il faut préciser la date des dernières règles (DDR) et la régularité des cycles.
- Les conditions de survenue de la grossesse ; sous contraception, induction de l'ovulation, FIV, les caractéristiques de la GEU.

### **II.2.2. Examen clinique :**

Chaque patiente a bénéficié d'un examen clinique complet, basé principalement sur :

#### **II.2.2.1. Examen Général :**

Évaluation de l'état général avec prise des constantes hémodynamiques (pouls et tension artérielle, température).

#### **II.2.2.2. La palpation abdominale :**

Pour mettre en évidence une sensibilité sus-pubienne ou une douleur provoquée d'une des deux fosses iliaques. Les signes du syndrome péritonéal sont aussi recherchés.

#### **II.2.2.3. Examen Gynécologique :**

- Au Spéculum : à la recherche d'un saignement d'origine endo-utérine, il permet l'examen du col et élimine le diagnostic de fausse couche en cours.
- Au toucher vaginal : pour apprécier la taille de l'utérus, rechercher une masse latéro-utérine douloureuse voire une sensibilité du cul de sac de Douglas.

### **II.2.3. Examens complémentaires :**

Le diagnostic de la GEU a été posé par l'anamnèse, l'examen clinique et appuyé par un taux de  $\beta$ HCG et les résultats d'une échographie.

#### **II.2.3.1. Examens biologiques :**

\*Taux de  $\beta$ hCG : un  $\beta$ hCG positif et d'une cinétique évocatrice (pas de doublement, faible diminution ou stagnation des niveaux à 48 heures d'intervalle et dans le même laboratoire).

\*Bilan sanguin pré thérapeutique : [groupage sanguin + le rhésus (Rh), glycémie (renouvelée éventuellement à jeun), NFS complète, urée, créatinine, transaminases hépatiques, taux du TP].

### **II.2.3.2. Échographie transpéritéale et endovaginale :**

Une grossesse extra-utérine était diagnostiquée sur des signes échographiques directs (hématosalpinx ou sac gestationnel extra-utérin latéral) associés à un utérus vide

### **II.2.3.3. Examen de pré-anesthésie :**

## **II.2.4. Méthodes thérapeutiques :**

Après évaluation échographique, clinique et biochimique, le traitement de la GEU tubaire a été décidé.

Les protocoles de prise en charge s'appuient sur les recommandations de pratique clinique des grossesses extra-utérines publiées par le Collège national de gynécologie-obstétrique Français (CNGOF)(51).

### **II.2.4.1. Traitement médical :**

Le CNGOF recommande(51), de recourir au traitement médical de la grossesse extra-utérine si les critères suivants sont réunis :

- Stabilité hémodynamique.
- Pas de sac gestationnel intra-utérin à l'échographie.
- Absence de douleur sévère et persistante.
- Numération formule sanguine normale ainsi que la fonction rénale et hépatique.
- Taux initial de  $\beta$ -hCG < 5000 UI/L.
- Un hématosalpinx < 4 cm.
- Absence d'hémopéritoine important.
- Absence d'activité cardiaque embryonnaire.
- Aucune allergie connue au MTX.
- Le consentement de la patiente.

Les contre-indications au traitement médical par méthotrexate sont :

- Une instabilité hémodynamique.
- Un antécédent de grossesse extra-utérine homolatérale.

- Un dysfonctionnement hépatique ou rénal, une anémie, une thrombocytopénie et/ou une leucopénie.
- A moindre degré, une mauvaise compréhension de la patiente et une distance inacceptable entre le domicile et l'hôpital.

Dans notre étude, nous avons utilisé un schéma à dose unique de méthotrexate. Avant le traitement par méthotrexate, les fonctions hépatiques et rénales ont été évaluées et une formule sanguine complète a été demandée, si les résultats étaient normaux, un traitement au méthotrexate était appliqué. Les patientes qui ont été éligibles à un traitement médical ont reçu une dose unique en injection intramusculaire de MTX (50 mg/m<sup>2</sup> ou 1 mg/kg de poids corporel) sans complication locale, avec administration alternée d'acide folinique.

Le jour de cette première injection a été défini comme le jour (J) 0 (j0). Le protocole exigeait que les niveaux de  $\beta$ hCG soient mesurés aux jours 0, 4 et 7 après le MTX. Le succès du traitement médical était défini par la baisse des taux de  $\beta$ hCG entre les jours 4 et 7, permettant un suivi biologique hebdomadaire jusqu'à résolution ( $\beta$ hCG < 5 UI/L). A l'inverse, une réitération de la prise en charge médicale avec une deuxième injection pouvait être administrée en utilisant les mêmes modalités que la première injection (MTX 50 mg/m<sup>2</sup> en IM) était nécessaire en cas de diminution sous-optimale de l'hCG à J7 (c'est-à-dire diminution inférieure à 15 % entre J4 et J7), ou si, au cours d'une surveillance biologique en série, la valeur de la  $\beta$ hCG restait  $\geq$  5 UI/L.

L'échec du traitement médical était évoqué lorsqu'une augmentation des taux de  $\beta$ hCG était observée malgré la répétition de l'injection de MTX (maximum trois injections) ou une aggravation clinique de la patiente après la première ou la deuxième injection de MTX [basée sur des douleurs pelviennes (de novo, persistantes ou aggravées), une augmentation de la taille de la masse annexielle à l'échographie endovaginale et/ou une cinétique de  $\beta$ hCG sous-optimale] avec la nécessité d'une intervention chirurgicale (on note que la nécessité d'une seconde injection de méthotrexate n'était pas considérée comme un échec du traitement médical).

Les patientes recevant du MTX ont été informées des effets secondaires possibles et des interactions avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine, et ont reçu des conseils sur l'apport hydrique, l'hygiène buccale et l'exposition au soleil. Il a été conseillé aux patientes de s'abstenir de toute activité physique intense.

Les patientes qui ont reçu une injection intramusculaire de méthotrexate, ont bénéficié d'une surveillance dans l'unité de gynécologie du service de gynécologie obstétrique du CHU Constantine. Cette surveillance est d'ordre :

- Clinique : Le traitement médical de la grossesse extra-utérine était rigoureusement surveillé. L'exacerbation des douleurs pelviennes est fréquemment observée dans les premiers jours suivant l'injection de MTX, coïncidant avec la nécrose ou l'avortement tubaire de la grossesse. Ce signe est rapporté dans 30 à 60 % des cas dans la littérature (27), et doit être différencié de la rupture des trompes qui peut survenir à tout moment après l'injection.
- Radiologique : avec des échographies réalisées pour la surveillance de l'évolution de l'image ectopique ou d'un éventuel épanchement intrapéritonéal ou en cas de doute de la survenue d'une complication.
- Biologique : outre la surveillance du taux de  $\beta$ hCG aux jours 0, 4, 7 et tous les sept jours par la suite jusqu'à avoir un résultat négatif, ainsi qu'un bilan post-méthotrexate à J7 (identique au bilan prétraitement) était réalisé.

L'évaluation du succès du MTX a été évaluée comme décrit par Bonin et al. (2017)(74), Orozco et coll. (2015)(215), Levin et coll. (2019)(216) et d'autres études en considérant comme succès la négativation complète du taux d'hCG après l'injection de MTX et comme échec la nécessité de réaliser une intervention chirurgicale (une deuxième injection de MTX n'a pas été considérée comme un échec). La nécessité d'une intervention chirurgicale était basée sur des douleurs pelviennes (de novo, persistantes ou aggravées), une augmentation de la taille de la masse annexielle à l'échographie endovaginale et/ou une cinétique de  $\beta$ hCG sous-optimale. En fonction de l'état de la trompe lors de la chirurgie, des antécédents médico-chirurgicaux et des préférences de la patiente, une chirurgie conservatrice (salpingotomie) ou une chirurgie radicale (salpingectomie) a été réalisée.

### **II.2.4.2. Traitement chirurgical :**

L'approche chirurgicale était proposée aux patientes présentant des symptômes sévères ou des signes évocateurs de complications (hémorragie intra-abdominale > 100 ml, abdomen aigu, des signes de choc, présence d'une activité cardiaque fœtale extra-utérine, diamètre de la masse latéro-utérine > 35 mm voire 40 mm), ces patientes ont été immédiatement traitées chirurgicalement.

Ainsi, le traitement chirurgical a été préféré chez les patientes hémodynamiquement instables ou chez lesquelles on soupçonnait une rupture de la grossesse extra-utérine et chez les patientes présentant des contre-indications au méthotrexate. Les patientes qui n'ont pas accepté le traitement médical ou qui ont eu un échec au traitement par MTX ont également été candidates pour un traitement chirurgical.

Par conséquent, un traitement chirurgical a été privilégié lorsque :

- Le Taux initial de  $\beta$ -hCG > 5000 mUI/ml.
- Présence d'une activité cardiaque embryonnaire.
- Douleur intense et persistante.
- Diamètre de la masse latéro-utérine > 4 cm et augmentation de l'hémopéritoine à l'échographie.
- L'instabilité hémodynamique.

Les patientes en état de choc ont été mise en condition puis opérées. La transfusion sanguine était administrée en préopératoire, peropératoire ou postopératoire selon les besoins de chaque cas.

La laparotomie était la voie d'abord utilisée par manque de moyens et non disponibilité de la coelioscopie à notre niveau.

Il y avait deux options de traitement chirurgical : la salpingotomie et la salpingectomie.

Le choix de la technique chirurgicale utilisée entre salpingotomie et salpingectomie était à l'appréciation du chirurgien en fonction de l'âge de la patiente, la persistance d'un désir de grossesse et des constatations opératoires au niveau de la trompe lésée et de la trompe controlatérale.

En peropératoire, le site de la grossesse extra-utérine, l'état de la trompe de Fallope siège de la GEU, l'état de la trompe controlatérale, des ovaires et de l'utérus ont été notés.

La trompe controlatérale était considérée comme « pathologique » si une ou plusieurs des conditions suivantes étaient trouvées : hydrosalpinx, pavillon recouvert d'adhérences, durcissement ou perception de nodules dans la partie proximale de la trompe.

Des antibiotiques ont été administrés à titre prophylactiques à toutes les patientes.

Les pièces opératoires ont été envoyées à l'examen anatomo-pathologique dont les données histologiques ont confirmé le diagnostic de la GEU dans tous les cas opérés (100%).

Une injection de  $\gamma$  globulines anti-D a été pratiquée chez les femmes Rhésus négatif.

Les patientes ont été observées dans la période postopératoire pour le développement de fièvre, de douleurs abdominales et de distension de l'abdomen et d'infection de la plaie. En cas d'évolution favorable, les patientes ont été libérées et revues après 2 semaines pour un éventuel suivi.

### **II.2.4.2.1. Salpingotomie :**

La réalisation d'une salpingotomie impliquait de pratiquer une incision linéaire sur la partie la plus saillante de la trompe de Fallope, en corrélation avec l'emplacement établi de la GEU. La longueur de l'incision dépendait de ce qui était jugé nécessaire pour l'élimination complète et sûre de tous les produits de conception ectopique avec une pince atraumatique, elle est de 10 à 20 mm. Après avoir retiré la totalité du produit de la conception, le lit de la GEU a été soigneusement examiné. Tout saignement provenant des parois lumineuses ou tubaires a été traité. Une fois l'hémostase obtenue, la trompe de Fallope a été fermée en une seule couche en utilisant deux ou trois points de suture séparés ou un surjet avec du VICRYL 3-0 résorbables.

En cas de saignement persistant provenant de l'intérieur de la lumière ou de la paroi tubaire, ou si la procédure était associée à des lésions tubaires complètes, les cas de salpingotomie étaient remplacés par une salpingectomie.

Un risque bien connu du traitement chirurgical conservateur de la grossesse tubaire est l'ablation incomplète du tissu trophoblastique. Le trophoblaste persistant peut être détecté par la surveillance de la bêta gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ hCG) dès le 2<sup>e</sup> jour postopératoire puis des mesures hebdomadaires de  $\beta$ -hCG sont nécessaires jusqu'à négativation complète. Un trophoblaste persistant est défini comme une augmentation ou un plateau postopératoire des concentrations sériques de la  $\beta$ hCG(217). Dans ce cas et en absence de signes cliniques, un traitement par méthotrexate a été réalisé à raison de 1mg/Kg en IM, après un bilan pré-thérapeutique correct et après avoir éliminé toute contre-indication à l'utilisation de MTX.

#### **\*Indications du traitement conservateur :**

- Trompe controlatérale macroscopiquement pathologique chez une patiente jeune et/ou infertile.
- Chez les patientes jeunes désireuses d'une grossesse ultérieure.
- Quand la trompe siège de la GEU n'est pas trop altérée.

#### **II.2.4.2.2. La salpingectomie :**

Peut-être directe (ou antérograde, du pavillon vers l'utérus) ou rétrograde. Dans la salpingectomie directe, la résection débute par le ligament tuboovarien, et se poursuit au ras de la trompe par la section du mésosalpinx (en évitant l'arcade vasculaire tubaire) jusqu'à la jonction isthmo-utérine. Il est important ensuite de réaliser une section tubaire au ras de l'utérus car des récurrences de grossesse extra-utérine ont été décrites en cas de moignon tubaire résiduel après salpingectomie. De même, des cas de GEU interstitielles sont possibles, tout comme des grossesses abdominales par passage des spermatozoïdes à travers l'orifice tubaire interstitiel pourtant théoriquement occlus. L'hémostase se fait par des points séparés ou par un surjet.

#### **\*Indications du traitement radical :**

- Patiente avec une trompe controlatérale macroscopiquement saine et perméable.
- Saignement incontrôlable (rupture tubaire, échec de salpingotomie ou saignement du lit tubaire persistant).
- Récidive homolatérale de la GEU.
- GEU après plastie tubaire.
- Patiente en attente d'une PMA.
- GEU tubaire suite à une FIV.

#### **II.2.5. Suivi :**

Toutes les patientes incluses, après leur sortie du service de gynécologie obstétrique du CHU de Constantine ont été orientées systématiquement vers la consultation externe de gynécologie qui s'est déroulée à l'EPSP El Arbi Ben Mhidi à Boussouf Constantine pour un éventuel suivi.

A cet EPSP, il existe une salle dédiée à la consultation de gynécologie avec l'assistance d'une sage-femme et elle est même menée d'un échographe.

Nous avons suivi les patientes après le traitement initial de la GEU jusqu'à négativation du taux de  $\beta$ hCG ou jusqu'à la cicatrisation de la plaie, puis, il leur a été conseillé d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant au moins 3 mois.

3 mois après le traitement réussi de la GEU (Lorsque les taux de bêta-hCG sont devenus négatifs et que l'image d'une masse annexielle extra-ovarienne disparaît à l'échographie endovaginale et la cicatrisation de la plaie d'intervention en cas de prise en charge chirurgicale), une hystérosalpingographie (HSG) a été proposée. L'HSG a été réalisée en

phase post-menstruelle (J8 du cycle) et avant sa réalisation, une grossesse a été exclue, les infections vaginales ont été traitées. L'examen a été réalisé, lu et interprété par un radiologue.

Pour obtenir des informations sur la fertilité ultérieure, les participantes ont été suivies depuis le traitement de la GEU jusqu'à l'apparition d'une grossesse ultérieure, ou jusqu'à ce qu'une période d'une année se soit écoulée si elles ne sont pas tombées enceintes, des rendez-vous de suivi ont été fixés tous les 3 mois, mais les participantes devaient venir plus tôt en cas de problème gynécologique ou au cours de la première semaine d'une période menstruelle manquée. Les femmes qui ne sont pas venues dans la semaine suivant la date du rendez-vous, elles ont été contactées par téléphone ou par l'intermédiaire de l'assistante. Une échographie a été réalisée le plus tôt possible pour les femmes en cas d'aménorrhée, afin de confirmer et localiser le site d'implantation de la grossesse.

Toutes les femmes ont été suivies de manière prospective et interrogées régulièrement après la GEU, de sorte que les résultats réels en matière de fertilité sont connus sans biais, en tenant compte du fait que la femme essayait ou non de tomber enceinte à nouveau.

La durée médiane du suivi était de 12 mois. Il comprenait des évaluations de la grossesse intra-utérine, de la GEU récurrente et de l'infertilité.

Il faut signaler que les patientes ayant eu des troubles gynécologiques ont été traités,

La recherche systématique d'une infection sexuellement transmissible (IST) chez les femmes aux antécédents d'infection génitale haute et qui sera éventuellement traitée dans le cas de la positivité de l'examen demandé.

Les facteurs de risque d'infertilité décrits dans la littérature ont été recherchés dans notre population.

Pour évaluer les résultats en matière de fertilité, nous avons considéré uniquement le traitement final pratiqué.

Le temps entre le traitement de la GEU et chaque résultat enregistré a été estimé à partir du désir de la conception jusqu'à la dernière date de règles avant la conception intra utérine ou la récurrence d'une GEU. Le délai de conception a été calculé à partir du désir de grossesse.

Le diagnostic de GIU repose sur la visualisation d'un sac gestationnel placé dans la cavité utérine par échographie endovaginale dont l'évolutivité de la grossesse sera confirmée par le

suivi ultérieur. Le diagnostic de GEU récurrente dépend de la présence d'un taux de  $\beta$ hCG positif sans preuve de grossesse intra-utérine ou des signes échographique de la GEU.

En termes de future fertilité, le diagnostic d'infertilité a été posé dans les cas où aucune grossesse n'a été détectée malgré des rapports sexuels non protégés pendant 1 an chez les femmes âgées moins de 35 ans et 6 mois chez celle dont l'âge est supérieur à 35 ans en l'absence de tout autre facteur d'infertilité.

## **II.3. Méthodes statistiques :**

### **II.3.1. Recueil des données statistiques :**

Les variables sont recueillies à l'aide d'une fiche (questionnaire) préétablie (**Annexe**) comportant :

- L'identification de la patiente.
- Les données cliniques et paracliniques pré-thérapeutiques.
- Les données thérapeutiques.
- Les données cliniques et paracliniques post-thérapeutiques.

### **II.3.2. Traitement des données et analyses statistiques :**

- La saisie des données et l'analyse statistique ont été réalisées par le logiciel SPSS [Statistical Package for the Social Sciences] version 26 et l'Excel 2019.
- Les variables qualitatives seront présentées sous forme d'effectifs et de fréquences relatives (%).
- Les variables quantitatives seront présentées par leurs paramètres de position et de dispersion (moyenne ou médiane, écart type, extrêmes).
- La normalité de distribution des variables a été vérifiée par l'utilisation des deux tests : Shapiro Wilk et Kolmogorov Smirnov.
- La comparaison des proportions et des pourcentages a été faite par les tests de Khi-deux et de Fisher (lorsque la fréquence était inférieure à cinq) après vérification de la normalité de la distribution des variables.
- La comparaison des moyennes a été faite par l'utilisation du test paramétrique de T de Student après vérification de la normalité de la distribution des variables.
- Des méthodes d'analyse de survie ont été utilisées, avec un calcul du temps nécessaire pour concevoir (délai de conception), qui est la période de temps cumulée pendant

laquelle une femme essaie de tomber enceinte jusqu'à ce qu'elle tombe enceinte ou soit censurée.

- Dans notre analyse de survie, nous n'avons pris en compte que les mois pendant lesquels les femmes cherchaient à concevoir, afin que l'estimation du temps écoulé avant la conception soit aussi réaliste que possible.
- Les analyses de régression logistique binaire ont été utilisées pour étudier la relation entre les différentes caractéristiques de la population et les résultats en termes de fertilité y compris une éventuelle récurrence, dans le but d'identifier les potentiels facteurs prédictifs.
- Tous les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de graphiques
- Le seuil de signification a été fixé à 5 %, soit une  $p$ -value inférieure 0,05.

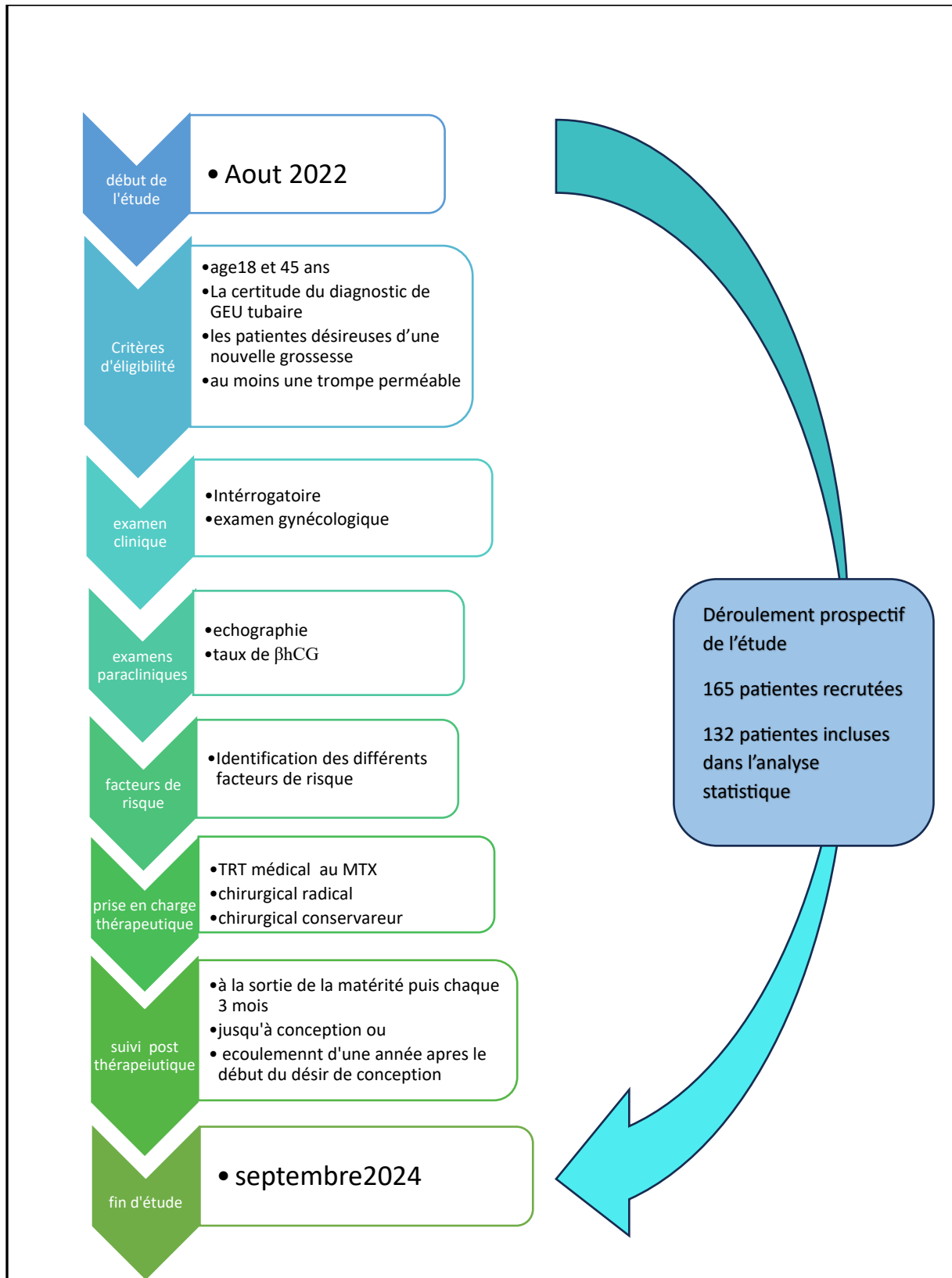


Figure 13: Schéma récapitulatif du déroulement de l'étude.

---

# *RESULTATS*

---

## **I. RESULTATS :**

### **I.1. Fréquence de la GEU :**

Au cours de la période de notre étude, il a été recensé sur les 6846 accouchements, 175 cas de GEU (dont 10 cas étaient de localisation extra tubaire ; 5 grossesses sur cicatrice, 3 grossesses cornuales et 2 grossesses ovariennes) avec une incidence de 2,5%, soit une GEU pour 40 naissances. La prévalence des GEU hospitalisées à notre niveau représentait 4,45% des consultations pour un motif gynécologique pratiquées durant cette période (n=3853) et 9,59% des admissions faites dans l'unité de gynécologie (n=1823) durant cette même période.

### **I.2. Données épidémiologiques des patientes :**

Nous rapportons les résultats de nos 132 patientes sur une durée de suivi de 12 mois pour chaque patiente.

#### **I.2.1. Age :**

L'âge moyen des patientes est de 31,36 +/- 4,614 ans avec des extrêmes allant de 20 à 42 ans, et une médiane de 31,00 ans.

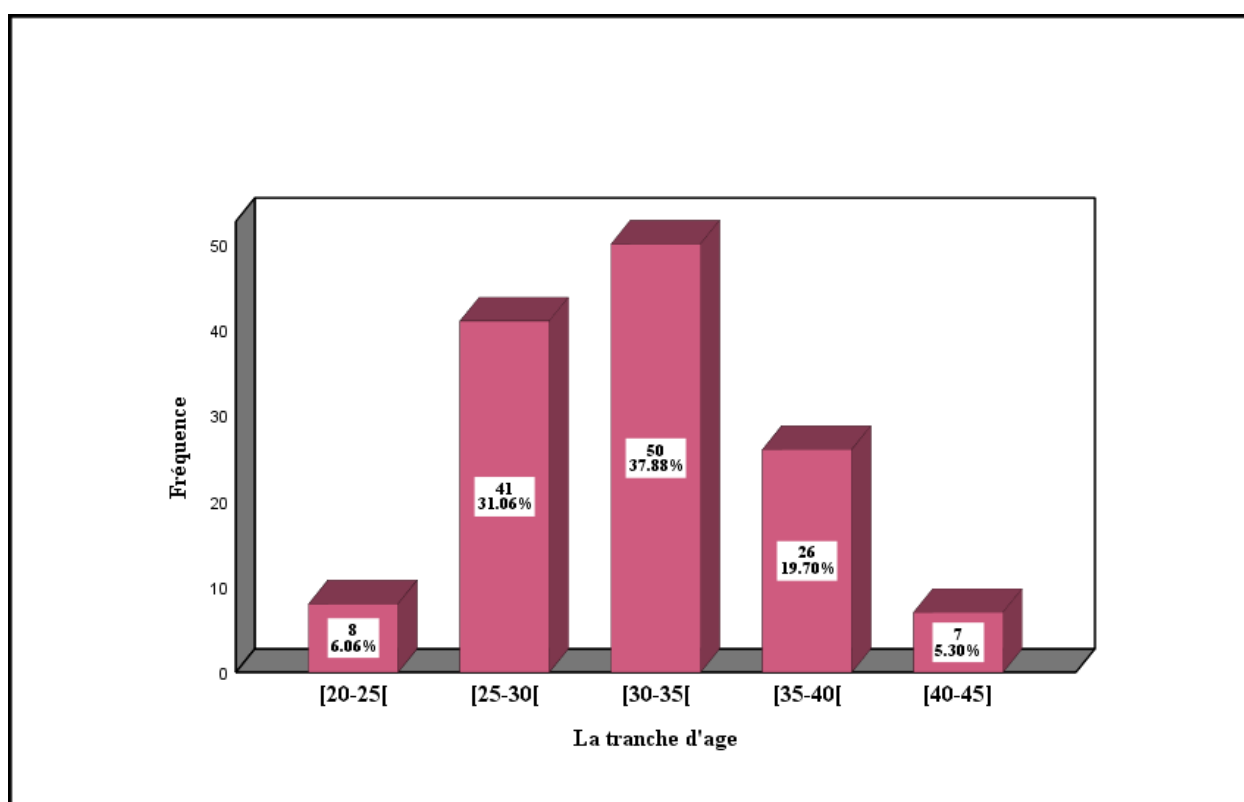
**Tableau 2: Description de l'âge des patientes.**

| Paramètres de l'âge (en année) |       |
|--------------------------------|-------|
| Moyenne                        | 31.36 |
| Médiane                        | 31.00 |
| Écart type                     | 4.614 |
| Minimum                        | 20    |
| Maximum                        | 42    |

Dans notre étude, l'incidence la plus élevée de grossesse extra-utérine a été observée chez les patientes appartenant à la tranche d'âge de [30-35[ans, suivies par les patientes âgées de [25-30[ans avec une fréquence de 37,88 % et 31,06 % respectivement.

**Tableau 3: Répartition des patientes selon la tranche d'âge.**

| La tranche d'âge | Fréquence | Pourcentage (%) |
|------------------|-----------|-----------------|
| [20-25[          | 8         | 6.1             |
| [25-30[          | 41        | 31.06           |
| [30-35[          | 50        | 37.88           |
| [35-40[          | 26        | 19.7            |
| [40-45]          | 7         | 5.3             |
| Total            | 132       | 100             |



**Figure 14: Répartition des patientes par tranche d'âge de 5 ans.**

### **I.2.2. Origine géographique :**

Lors de l'étude des patientes selon le secteur d'origine on a observé que :

La majorité des patientes (41,7 %) sont originaires de la wilaya de Constantine.

31,8 % sont de la wilaya de Mila.

13,6 % sont de la wilaya de Skikda.

6,1 % sont de la wilaya de Jijel.

3,8% sont de la wilaya d'Oum El Bouagui.

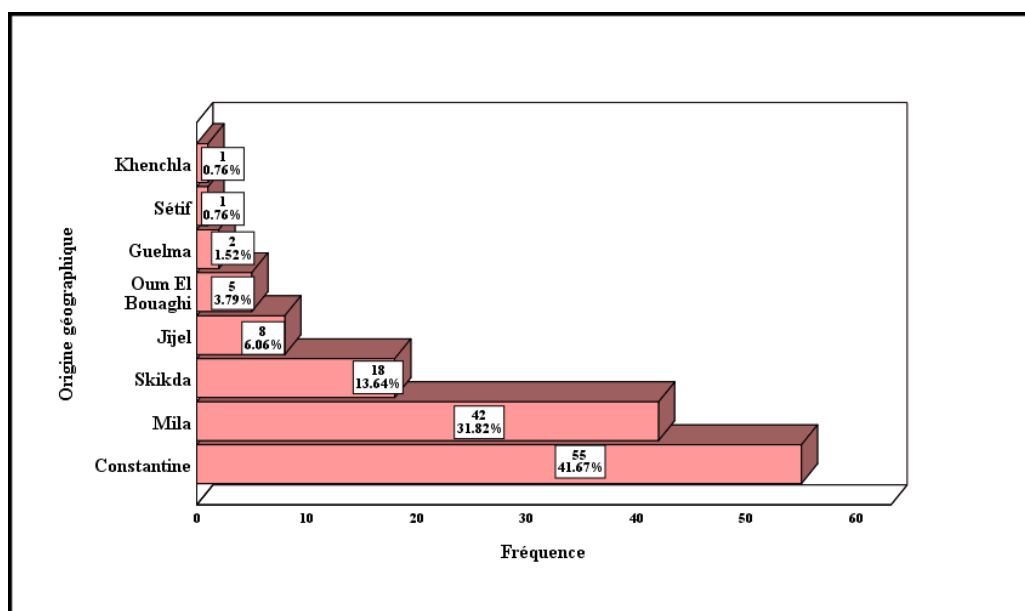
1,5% sont de la wilaya de Guelma.

0,8% sont de la wilaya de Sétif.

0,8% sont de la wilaya de Khenchla.

**Tableau 4:**Répartition des patientes selon leur origine géographique.

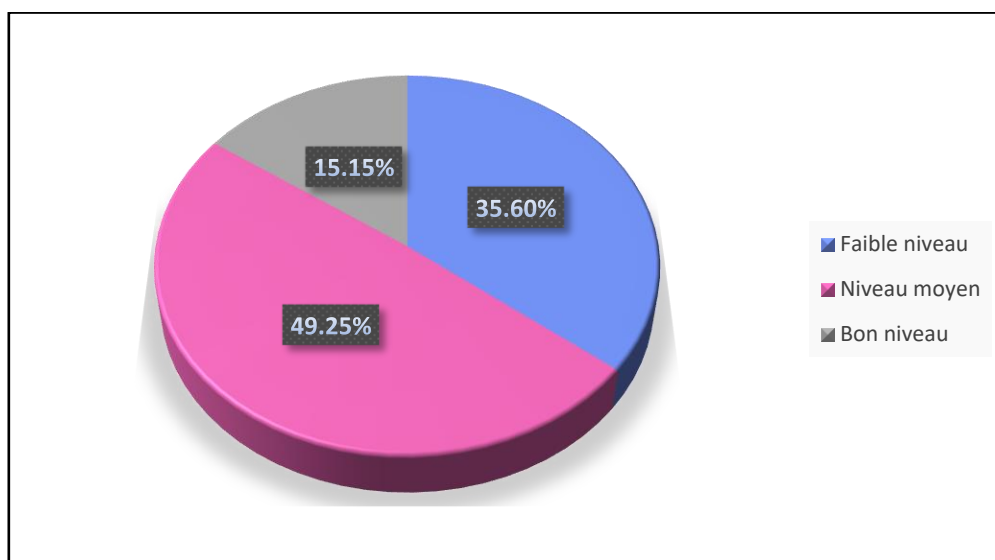
| Secteur d'origine | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-------------------|-----------|-----------------|
| Constantine       | 55        | 41.7            |
| Mila              | 42        | 31.8            |
| Skikda            | 18        | 13.6            |
| Jijel             | 8         | 6.1             |
| Oum El Bouaghi    | 5         | 3.8             |
| Guelma            | 2         | 1.5             |
| Sétif             | 1         | 0.8             |
| Khenchla          | 1         | 0.8             |
| Total             | 132       | 100             |



**Figure 15** Répartition des patientes selon leur origine géographique.

### **I.2.3. Le niveau socio-économique :**

L'évaluation des patientes selon leur niveau socio-économique a révélé que 49,25% (n=65) avaient un niveau socio-économique moyen, 35,60% (n=47) avaient un faible niveau socio-économique et 15,15% (n=20) avaient un bon niveau socio-économique.



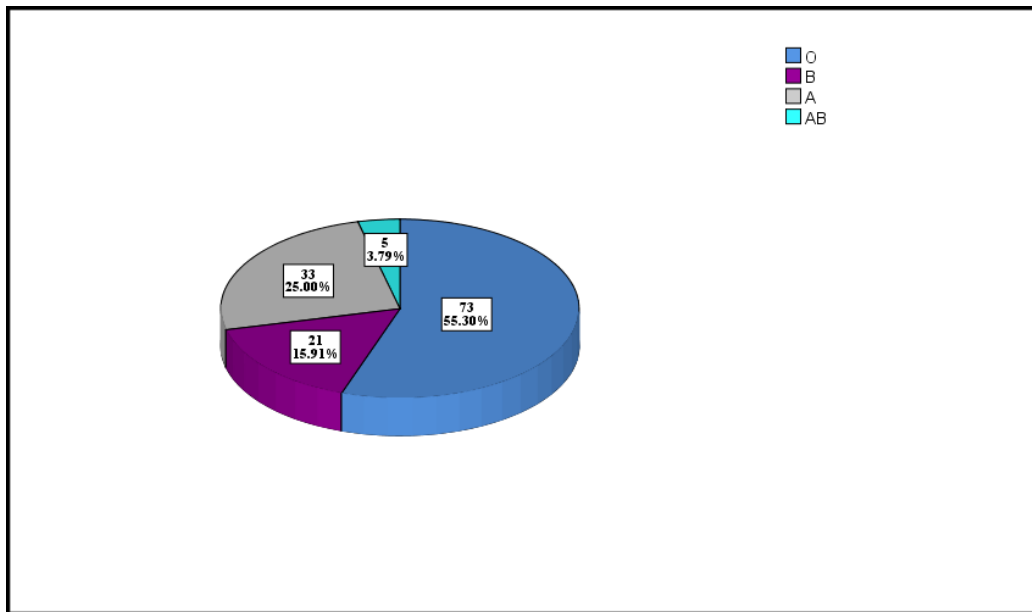
**Figure 16:** Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique.

### **I.2.4. Le groupe sanguin :**

55,30% des patientes sont du groupe sanguin O, avec 25,00% du groupe A, 15,91% du groupe B et 3,79% sont du groupe AB.

**Tableau 5:** Répartition des patientes selon leur groupe rhésus.

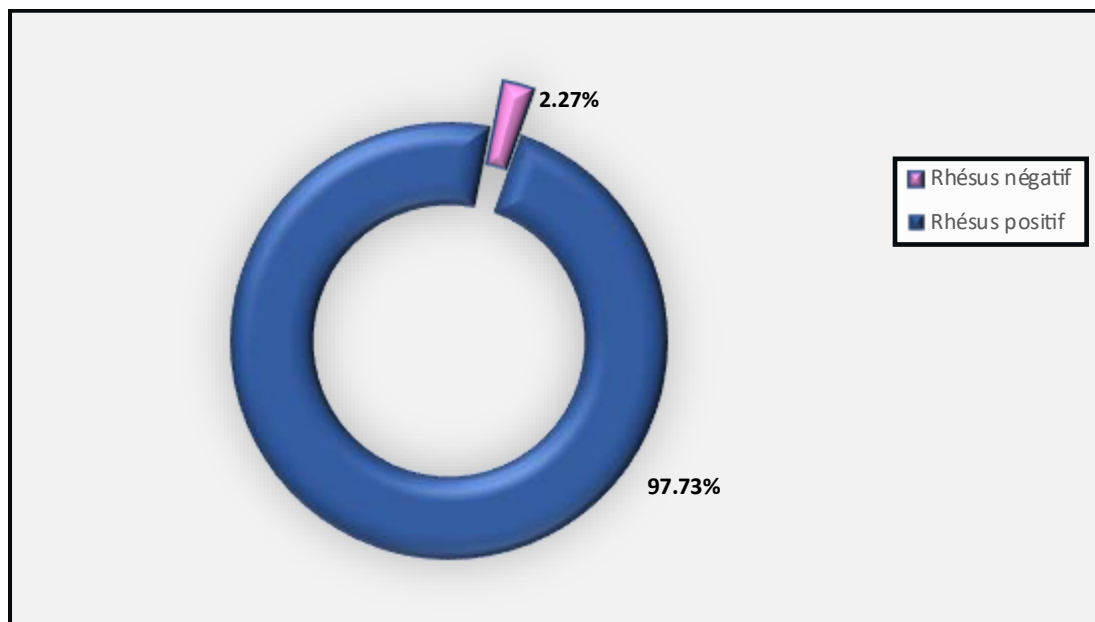
| Groupe rhésus | Fréquence  | Pourcentage (%) |
|---------------|------------|-----------------|
| <b>O</b>      | <b>73</b>  | <b>55.3</b>     |
| <b>B</b>      | <b>21</b>  | <b>15.9</b>     |
| <b>A</b>      | <b>33</b>  | <b>25.0</b>     |
| <b>AB</b>     | <b>5</b>   | <b>3.8</b>      |
| <b>Total</b>  | <b>132</b> | <b>100</b>      |



**Figure 17:** Répartition des patientes selon le groupe sanguin.

### **I.2.5. Le statut rhésus :**

La quasi-totalité des patientes sont du rhésus positif avec une fréquence arrivant jusqu'à 97,73%.



**Figure 18:** Répartition des patientes selon le statut rhésus.

### **I.2.6. L'indice de masse corporelle :**

L'indice de masse corporelle moyenne des patientes est de  $27.11 \pm 3.692 \text{ kg/m}^2$  avec des extrêmes allant de  $15.62$  à  $35.16 \text{ kg/m}^2$  et une médiane de  $26,83 \text{ kg/m}^2$ .

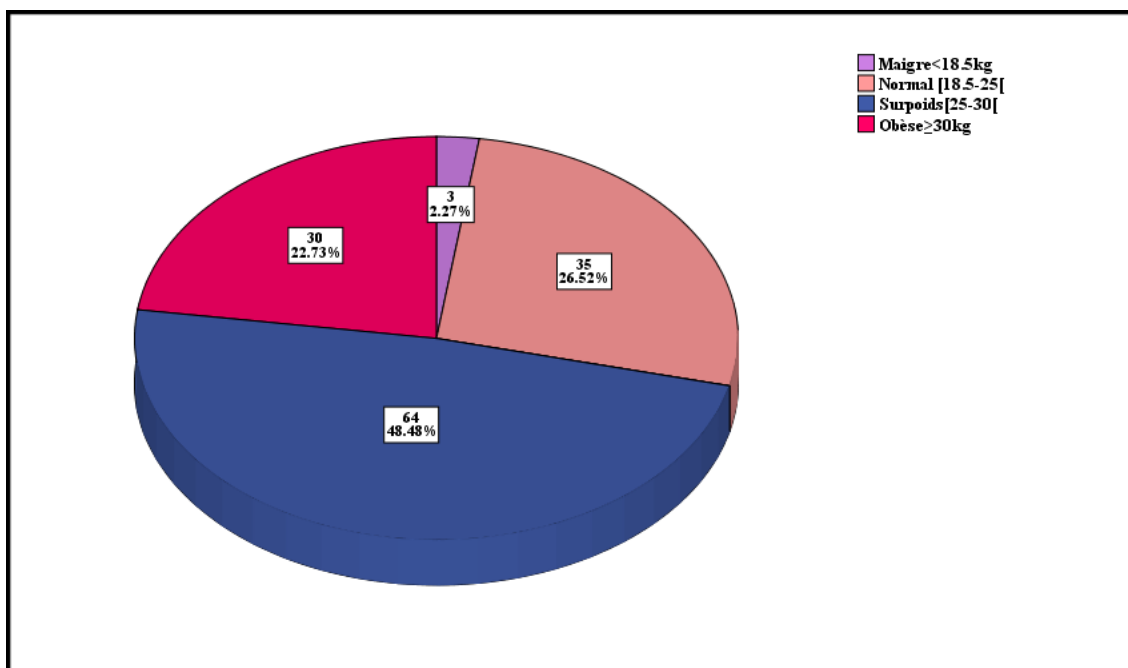
**Tableau 6:** Répartition des patientes selon les paramètres de l'indice de masse corporelle.

| Paramètres de l'indice de masse corporelle(kg/m2) |       |
|---------------------------------------------------|-------|
| Moyenne                                           | 27.11 |
| Médiane                                           | 26.83 |
| Écart type                                        | 3.692 |
| Minimum                                           | 15.62 |
| Maximum                                           | 35.16 |

L'analyse des cas de GEU selon l'indice de masse corporelle permet de noter que 48,48% des patientes étaient en surpoids, 26,52% étaient de poids normal, 22,73% étaient obèses et 2,27% qui sont maigres.

**Tableau 7:** Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle.

| IMC (kg/m2)      | Fréquence | Pourcentage (%) |
|------------------|-----------|-----------------|
| Maigre<18.5      | 3         | 2.3             |
| Normal [18.5-25[ | 35        | 26.5            |
| Surpoids [25-30[ | 64        | 48.5            |
| Obèse≥30kg       | 30        | 22.7            |
| Total            | 132       | 100             |

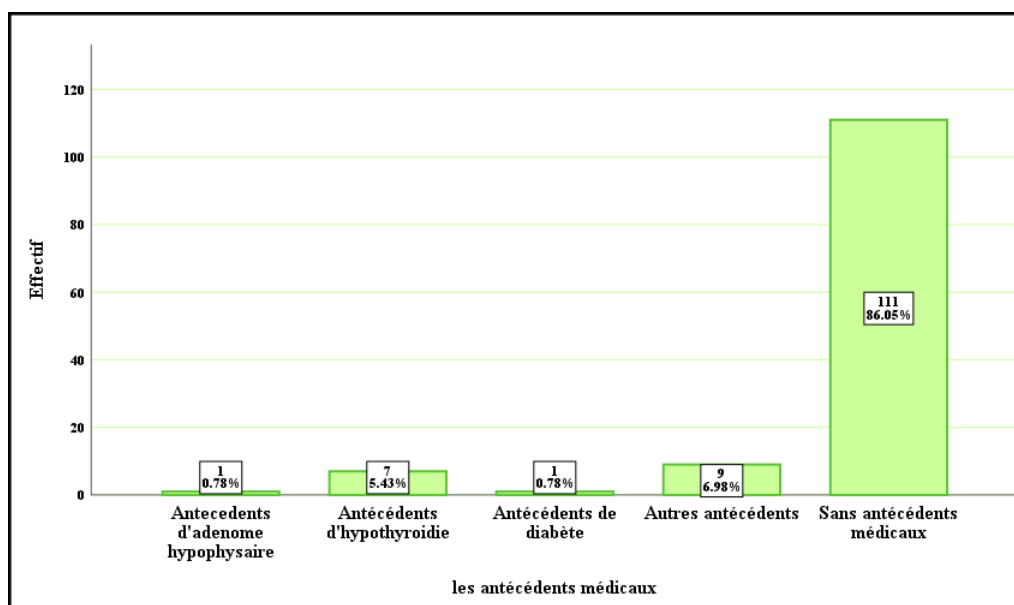


**Figure 19:** Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle.

## **I.2.7. Répartition des patientes selon les antécédents :**

### **I.2.7.1. Les antécédents médicaux :**

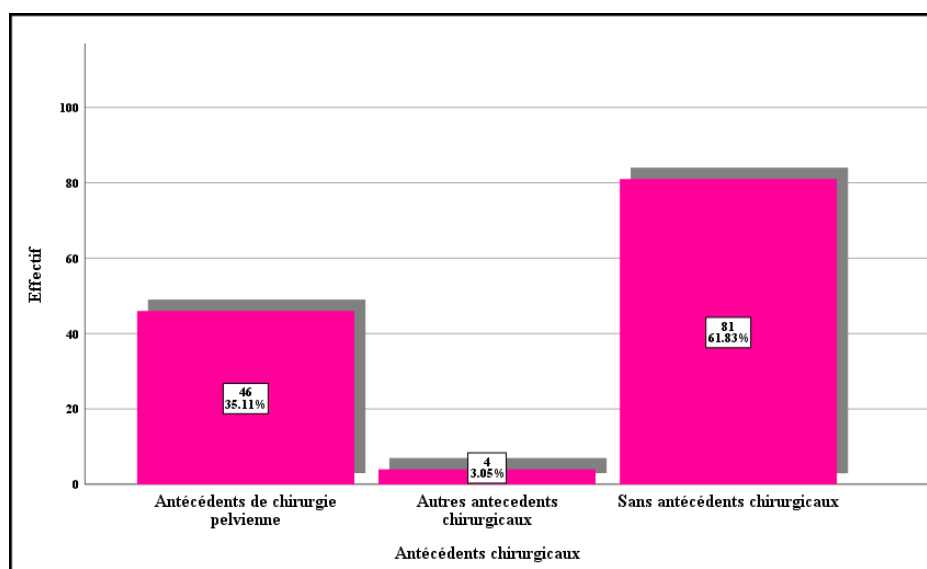
L'analyse des patientes selon leur antécédents médicaux a montré que 86,05%(n=111) n'ont pas eu des antécédents médicaux, 5,43%(n=7) ont eu des antécédents d'hypothyroïdie, une malade qui a eu un adénome hypophysaire, une malade qui était diabétique et 6,98%(n=9) ont eu d'autre antécédents (glaucome, maladie cœliaque, HTA gravidique et syndrome du canal carpien).



**Figure 20:** Répartition des patientes selon les antécédents médicaux.

### **I.2.7.2. Les antécédents chirurgicaux :**

L'analyse de la population d'étude selon les antécédents chirurgicaux a révélé que 61,83%(n=81) n'ont pas eu des antécédents chirurgicaux, 35,11%(n=46) ont eu des antécédents de chirurgie pelvienne et 3,05%(n=4) ont eu d'autre antécédent chirurgicaux (cholécystectomie, thyroïdectomie)

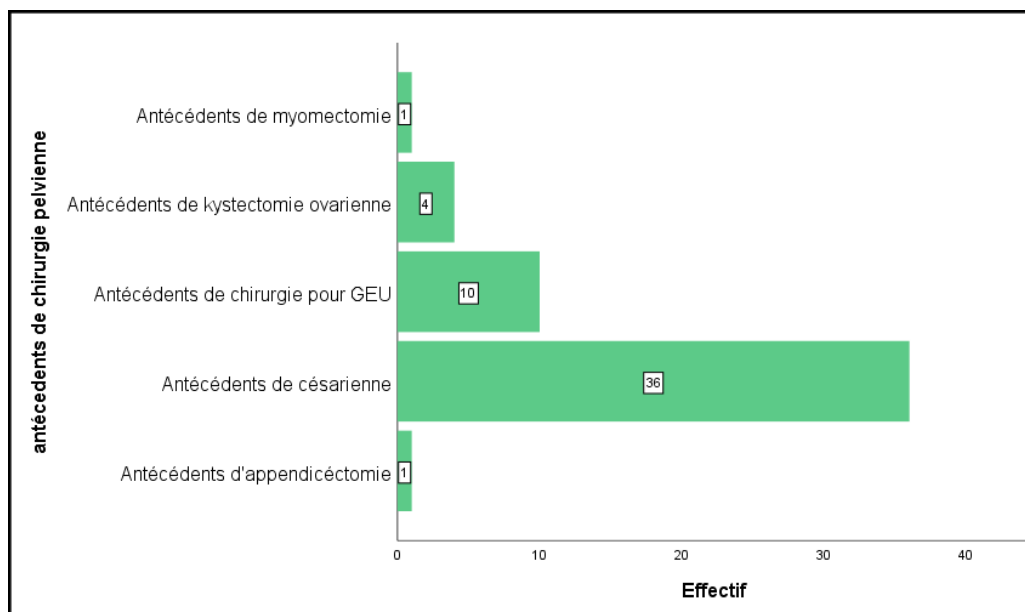


**Figure 21: Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux.**

Pour les patientes ayant eu des antécédents de chirurgie pelvienne, une césarienne, une chirurgie pour GEU, une kystectomie, appendicectomie et myomectomie ont été retrouvés respectivement dans : 27,3%, 7,6%, 3,0%, 0,8% et 0,8% de la population d'étude.

**Tableau 8: Répartition des patientes selon les antécédents de chirurgie pelvienne.**

| Antécédents de chirurgie pelvienne   | Effectif | Pourcentage (%) |
|--------------------------------------|----------|-----------------|
| Antécédents de chirurgie pour GEU    | 10       | 7.6             |
| Antécédents de myomectomie           | 1        | 0.8             |
| Antécédents de césarienne            | 36       | 27.3            |
| Antécédents d'appendicectomie        | 1        | 0.8             |
| Antécédents de kystectomie ovarienne | 4        | 3.0             |



**Figure 22:** Répartition des patientes selon les antécédents de chirurgie pelvienne.

### **I.2.7.3. Les antécédents gynécologiques :**

Les antécédents gynécologiques les plus fréquemment retrouvés chez nos patientes c'étaient des antécédents d'avortement (36 ,4%), le syndrome des ovaires polykystiques (22,7%) et les antécédents d'un kyste ovarien (9,84%).

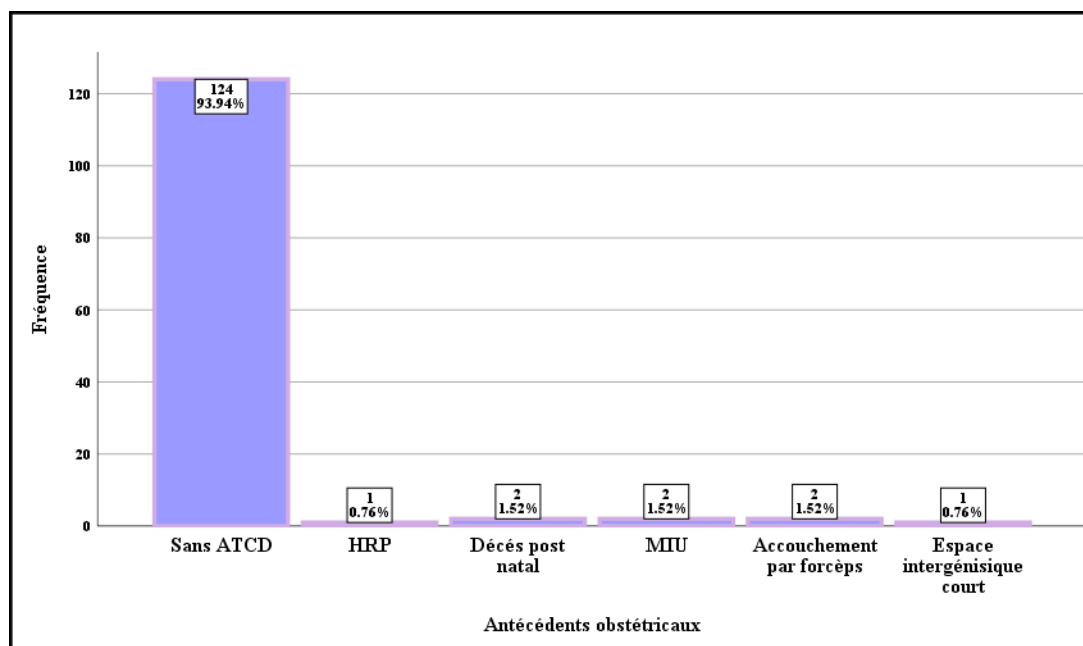
**Tableau 9:** Répartition des patientes selon les antécédents gynécologiques.

| Les antécédents gynécologiques         | Effectif (N) | Pourcentage d'observations (%) |
|----------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| Antécédents de grossesse hétérotopique | 1            | 1.2%                           |
| Autres antécédents gynécologiques      | 2            | 2.4%                           |
| Antécédents d'endométriose             | 2            | 2.4%                           |
| Antécédents d'isthmocèle               | 1            | 1.2%                           |
| Antécédents de SOPK                    | 30           | 22.7%                          |
| Antécédent d'avortement                | 48           | 36.4%                          |
| Antécédents de SAPL                    | 3            | 2.3%                           |
| Antécédents d'un kyste ovarien         | 13           | 9.84%                          |
| Antécédents de myome                   | 5            | 3.8%                           |

#### **I.2.7.4. Les données obstétricales :**

##### **I.2.7.4.1. Les antécédents obstétricaux :**

L'analyse des patientes selon les antécédents obstétricaux a montré que 93,94%(n=124) n'avait pas des antécédents obstétricaux particulier, 1,52% ont eu des antécédents de décès postnatal, 1,52% de mort in utéro, 0,76% d'HRP et 0,76% d'un espace inter-génésique court.



**Figure 23: Répartition des patientes selon les antécédents obstétricaux.**

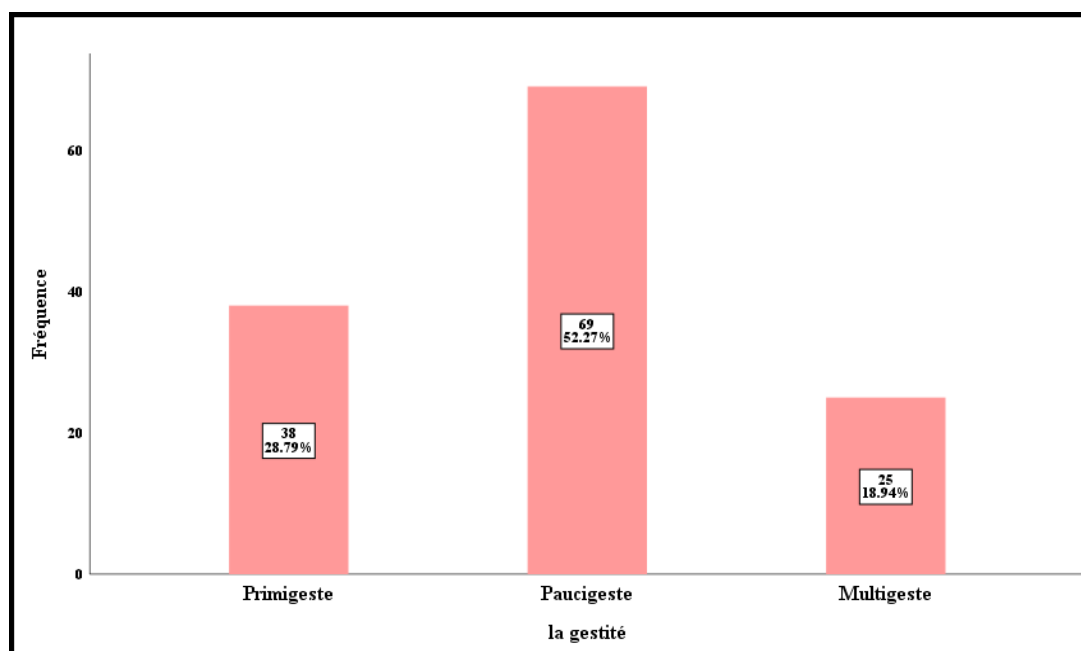
##### **I.2.7.4.2. Répartition selon la gestité :**

Dans notre population d'étude, on observe une gestité moyenne de  $2,48 \pm 1,556$  et une médiane de 2,00, avec une gestité minimum de 1 et une gestité maximum de 9.

**Tableau 10 : description de la gestité des patientes.**

| Paramètres de la gestité |       |
|--------------------------|-------|
| Moyenne                  | 2.48  |
| Médiane                  | 2.00  |
| Mode                     | 2     |
| Écart type               | 1.556 |
| Minimum                  | 1     |
| Maximum                  | 9     |

L'analyse de la gestité retrouve que 52,27% (n=69) de nos patientes étaient des paucigestes, 28,79% (n=38) étaient des primigestes et uniquement 18,94% (n=25) étaient des multigestes.



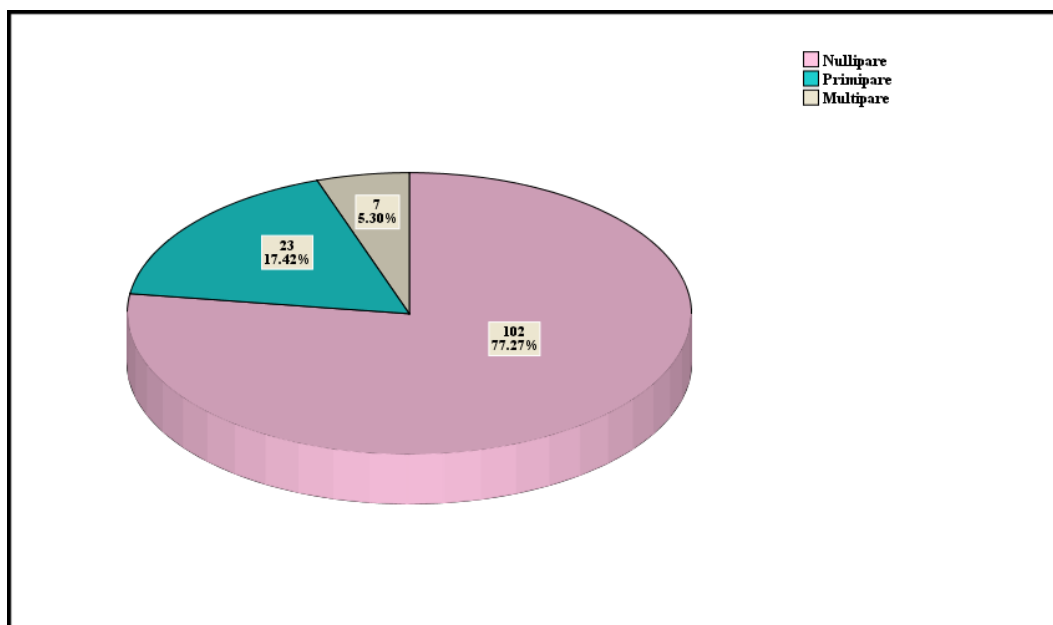
**Figure 24: Répartition des patientes selon la gestité.**

#### I.2.7.4.3. Répartition selon la parité :

L'analyse de la parité des patientes de notre population permet de noter que 77,3%(n=102) étaient des nullipare, 17,4%(n=23) étaient des primipares et seulement 5,3% étaient des multipares.

**Tableau 11: Répartition des patientes selon la parité.**

| La parité | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------|-----------|-----------------|
| Nullipare | 102       | 77.3            |
| Primipare | 23        | 17.4            |
| Multipare | 7         | 5.3             |
| Total     | 132       | 100             |



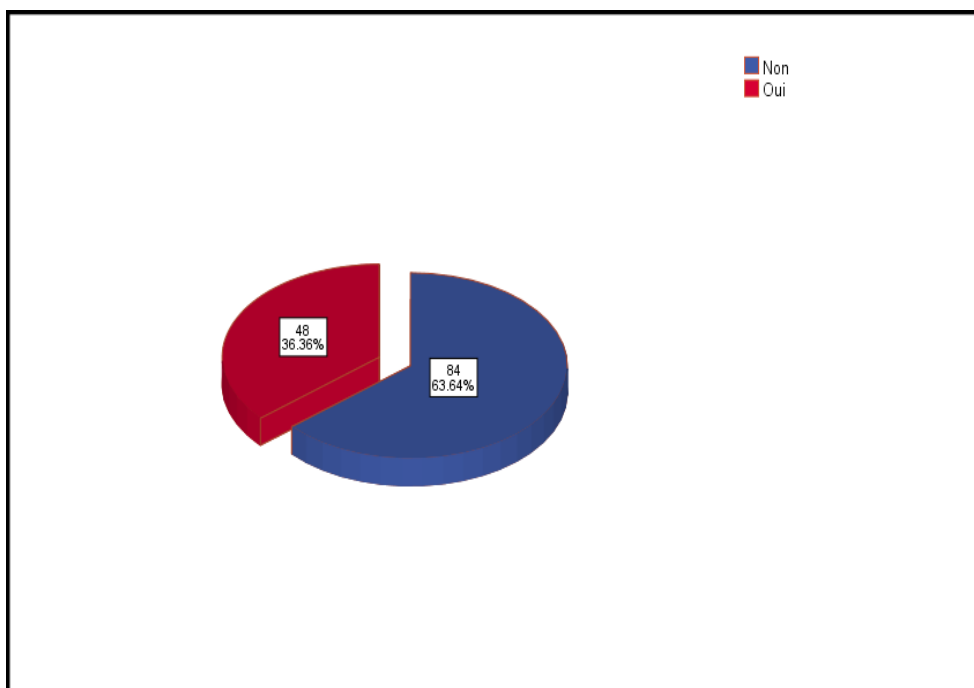
**Figure 25: Répartition des patientes selon la parité.**

**I.2.7.4.4. Répartition selon les antécédents d'avortement :**

La répartition des cas par rapport aux antécédents d'avortement a montré que 63,6%(n=84) n'avaient pas des antécédents d'avortement versus 36,4% (n=48) qui avaient des antécédents d'avortement.

**Tableau 12: Répartition des patientes selon les antécédents d'avortement.**

| ATCD d'avortement | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-------------------|-----------|-----------------|
| Non               | 84        | 63.6            |
| Oui               | 48        | 36.4            |
| Total             | 132       | 100             |



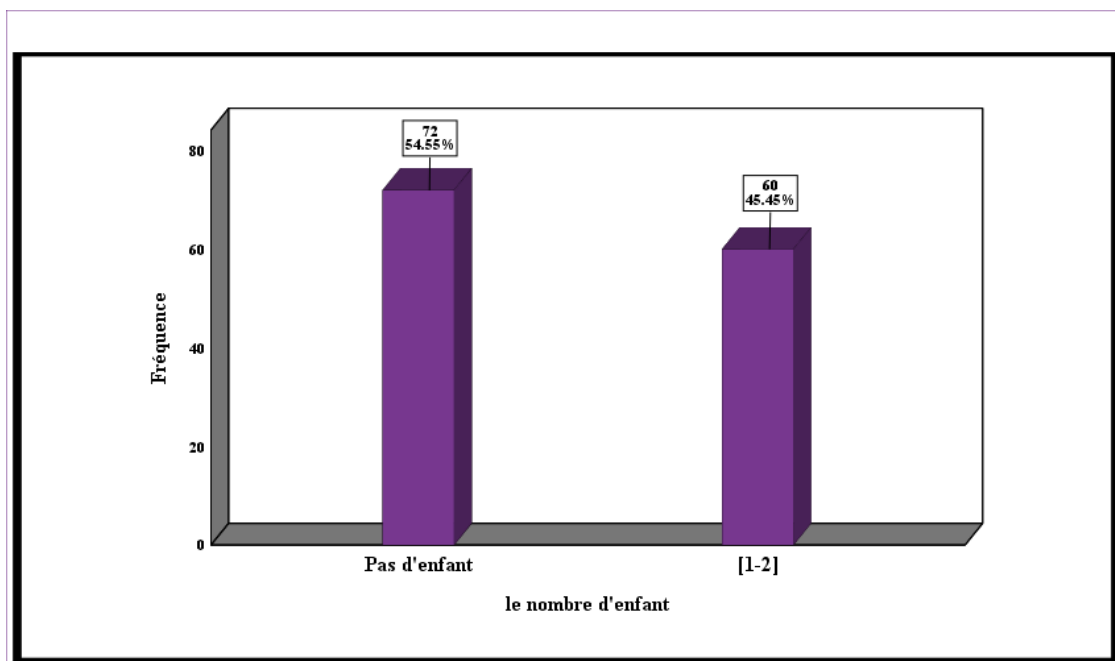
**Figure 26:** Répartition des patientes selon les antécédents d'avortement.

**I.2.7.4.5. Le nombre d'enfants :**

L'analyse de notre population d'étude selon le nombre d'enfants retrouve que 54,5%(n=72) n'avaient pas d'enfants versus 45,5%(n=60) qui avaient entre [1-2] enfants.

**Tableau 13:** Répartition des patientes selon le nombre d'enfants.

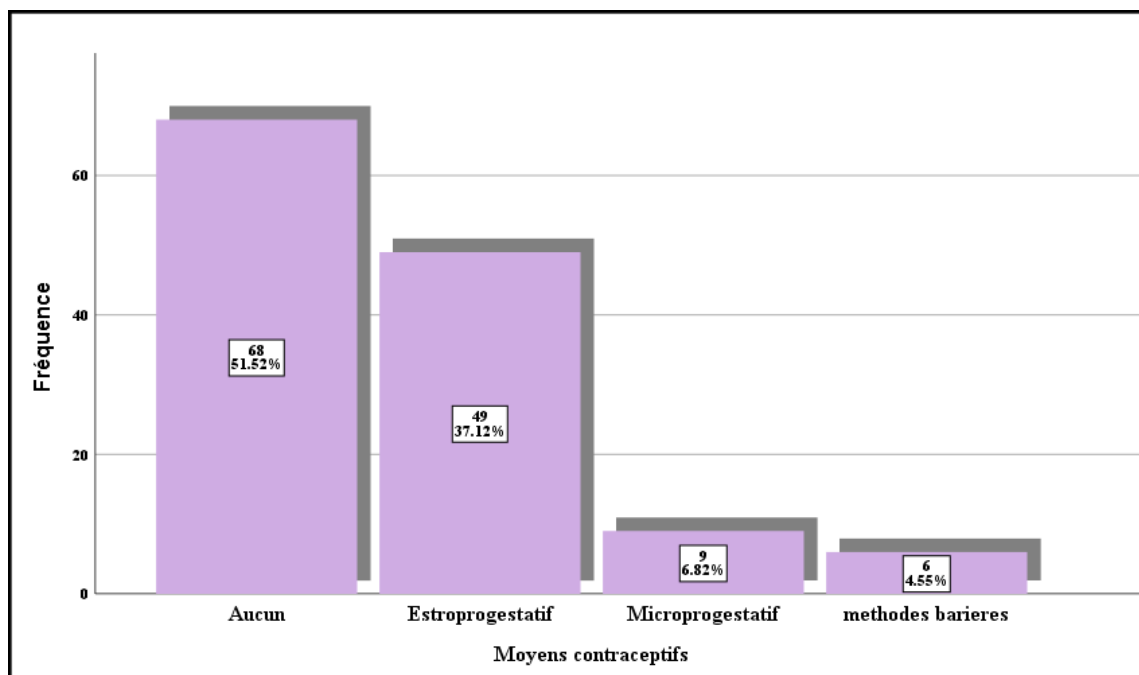
| Nombre d'enfants | Fréquence | Pourcentage (%) |
|------------------|-----------|-----------------|
| Pas d'enfant     | 72        | 54.5            |
| [1-2]            | 60        | 45.5            |
| Total            | 132       | 100             |



**Figure 27:** Répartition des patientes selon le nombre d'enfants.

#### **I.2.7.4.6. Les moyens contraceptifs :**

L'analyse de notre population d'étude selon le moyen contraceptif utilisé retrouve que 51,52%(n=68) n'utilisaient aucun moyen contraceptif, 37,12% (n=49) étaient sous estroprogestatifs, 6,82%(n=9) étaient sous des microprogestatifs et 4,55%(n=6) utilisaient des méthodes barrières.



**Figure 28:** Répartition des patientes selon les moyens contraceptifs.

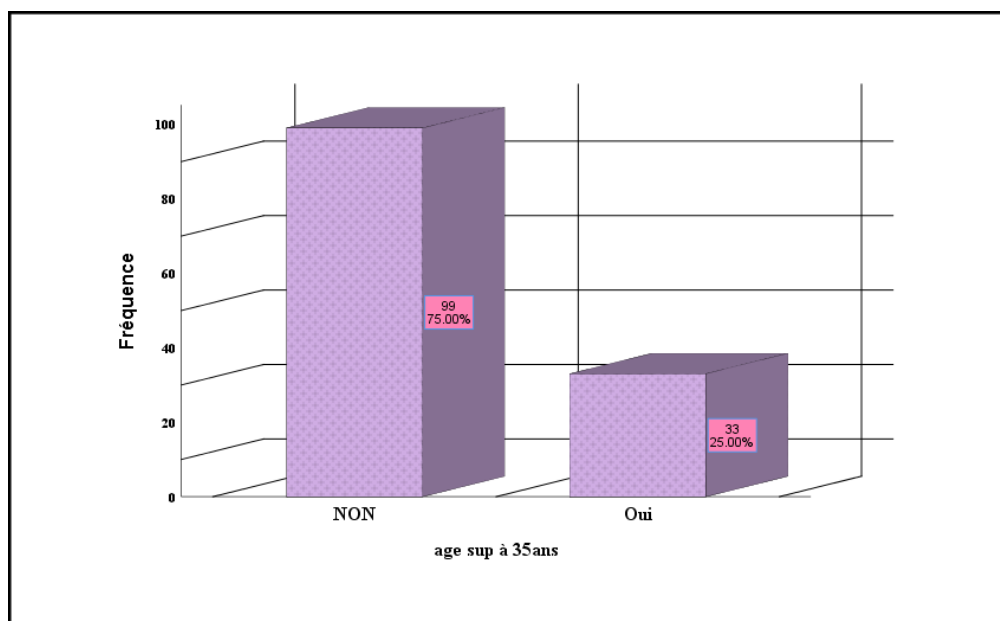
### **I.2.8. Répartition de la population selon les facteurs de risque de grossesse extra-utérine :**

**Tableau 14:** Répartition des patientes selon les facteurs de risque.

| Facteurs de risque                    | Effectif | Pourcentage (%) |
|---------------------------------------|----------|-----------------|
| Induction de l'ovulation              | 68       | 51,52           |
| Antécédent d'infection génitale haute | 17       | 12,88           |
| Infertilité antérieure                | 28       | 21,21           |
| Antécédents de chirurgie pelvienne    | 46       | 34,85           |
| Âge sup à 35ans                       | 33       | 25,0            |
| Antécédents de GEU                    | 12       | 9,1             |
| Antécédents de tabagisme passif       | 58       | 43,94           |

#### **I.2.8.1. Âge maternel (>35 ans) :**

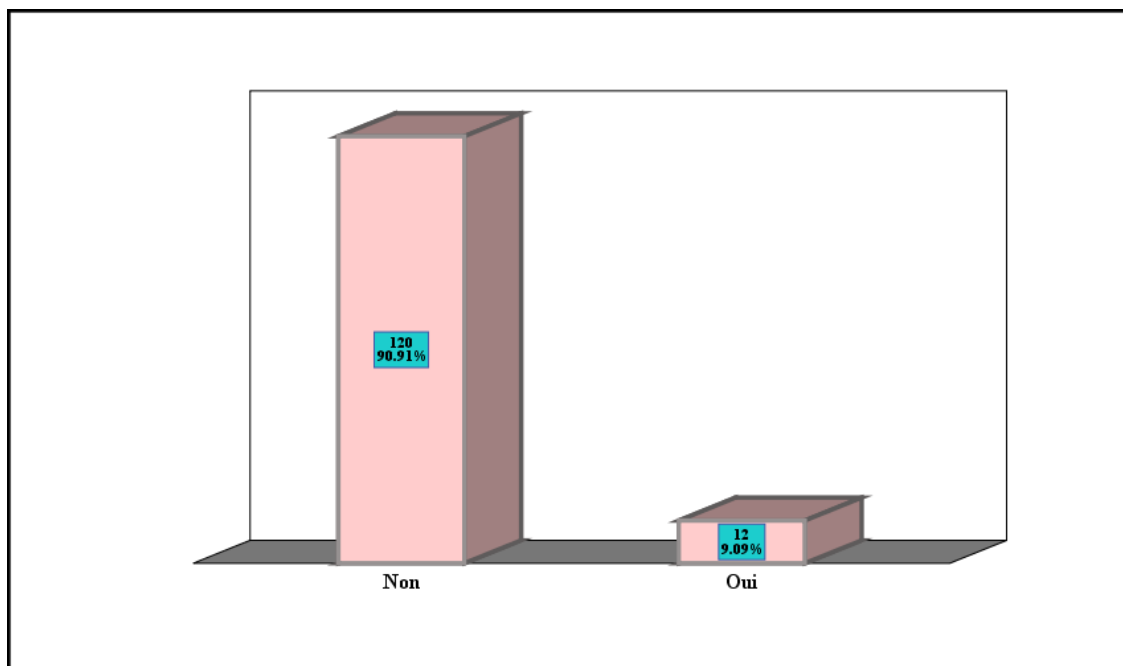
La répartition des patientes selon la limite d'âge de 35ans a permis de noter que 25%(n=33) uniquement avaient un âge de plus de 35ans contre 75%(n=99) de la population d'étude qui avaient un âge moins de 35 ans.



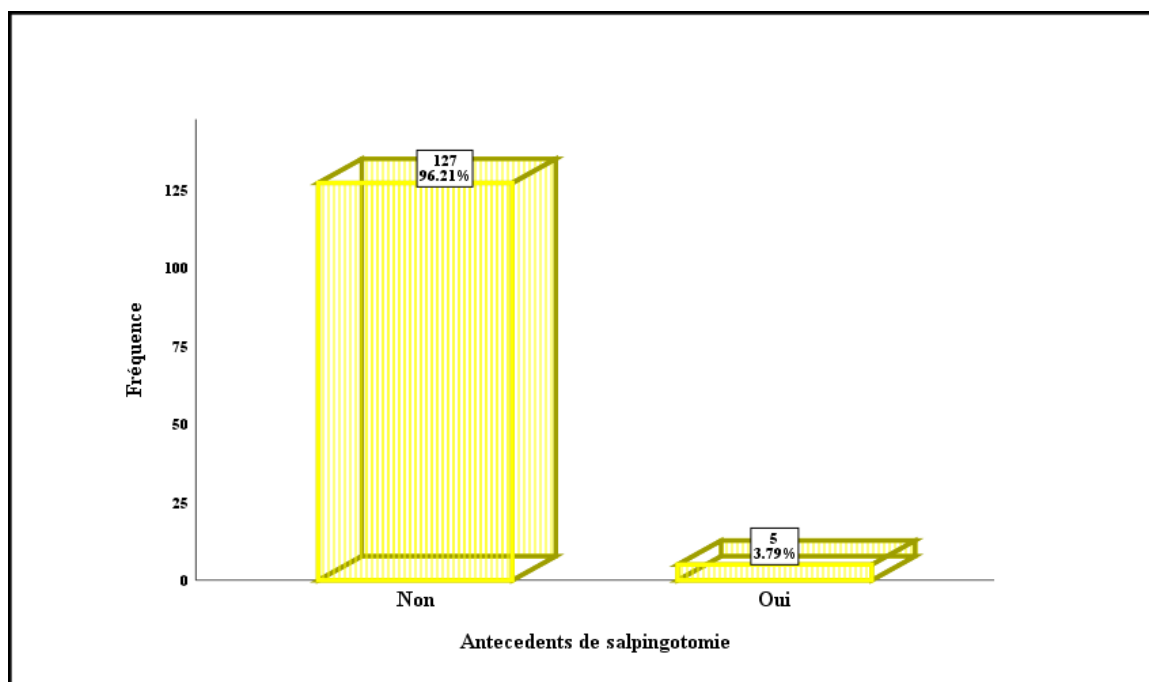
**Figure 29:** Répartition des patientes selon l'âge >35 ans.

### **I.2.8.2. Antécédent de GEU et de chirurgie tubaire :**

L'analyse des patientes selon les antécédents de GEU et/ou de chirurgie tubaire a montré que 9,1%(n=12) des patientes ont eu des antécédents de GEU et que 3,8% (n=3) ont eu des antécédents de salpingotomie versus 90,9%(n=120) qui n'ont pas eu des antécédents de GEU.



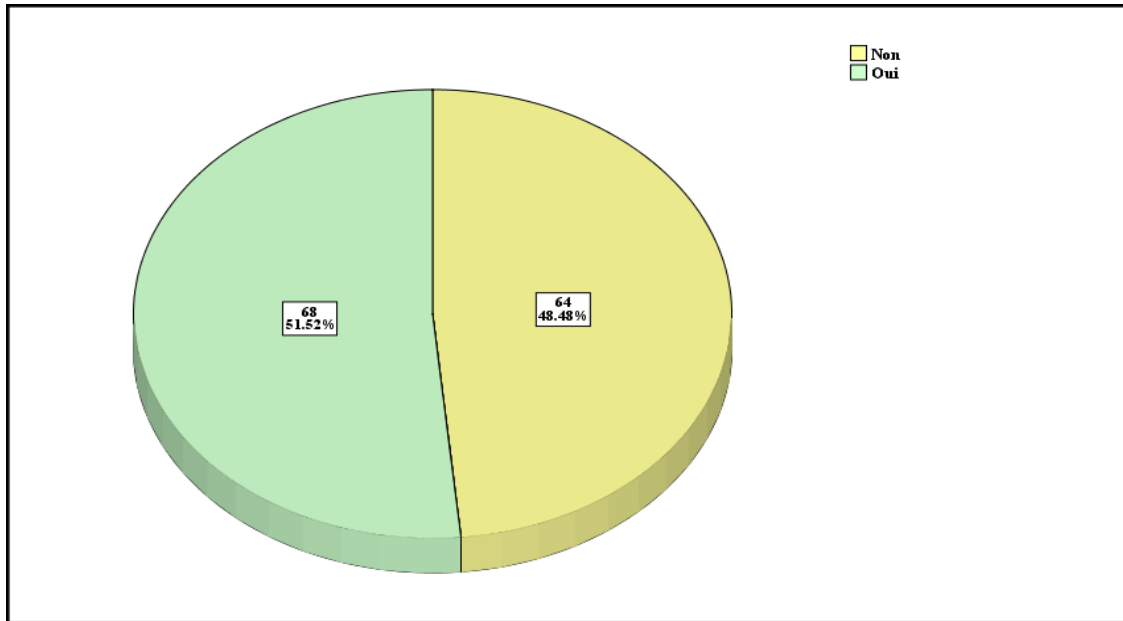
**Figure 30:** Répartition des patientes selon les antécédents de GEU.



**Figure 31:** Répartition des patientes selon les antécédents de salpingotomie.

### **I.2.8.3. Traitement inducteur d'ovulation hors FIV :**

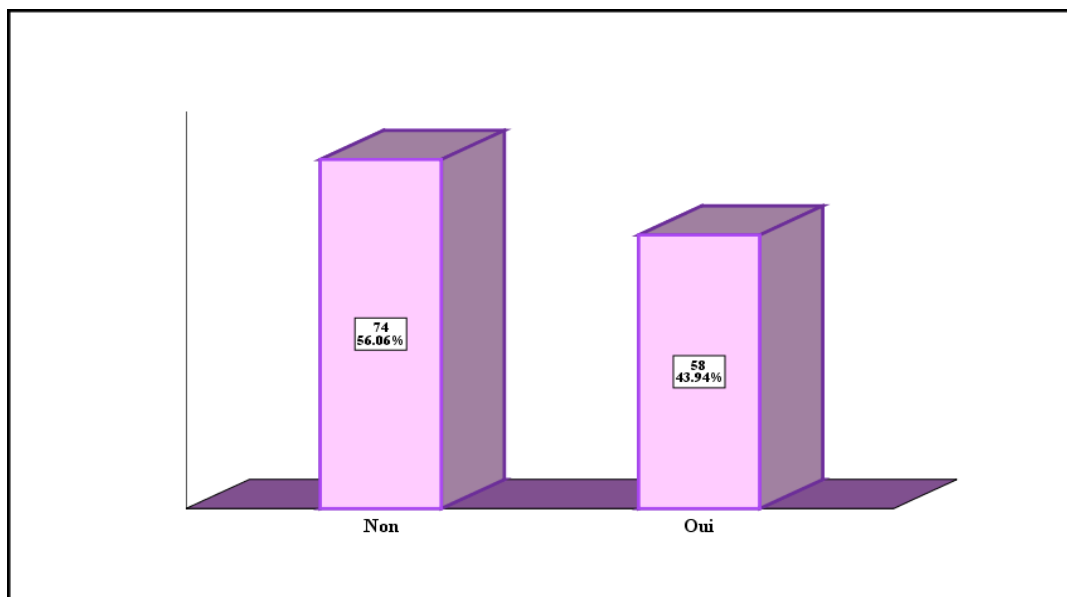
L'analyse de notre population d'étude a montré que pratiquement la moitié des patientes 51,52%(n=68) ont reçu des inducteurs d'ovulation versus 48,48% (n=64) qui n'ont pas reçu des inducteurs.



**Figure 32: Répartition des patientes selon la prescription des inducteurs d'ovulation.**

### **I.2.8.4. Tabagisme :**

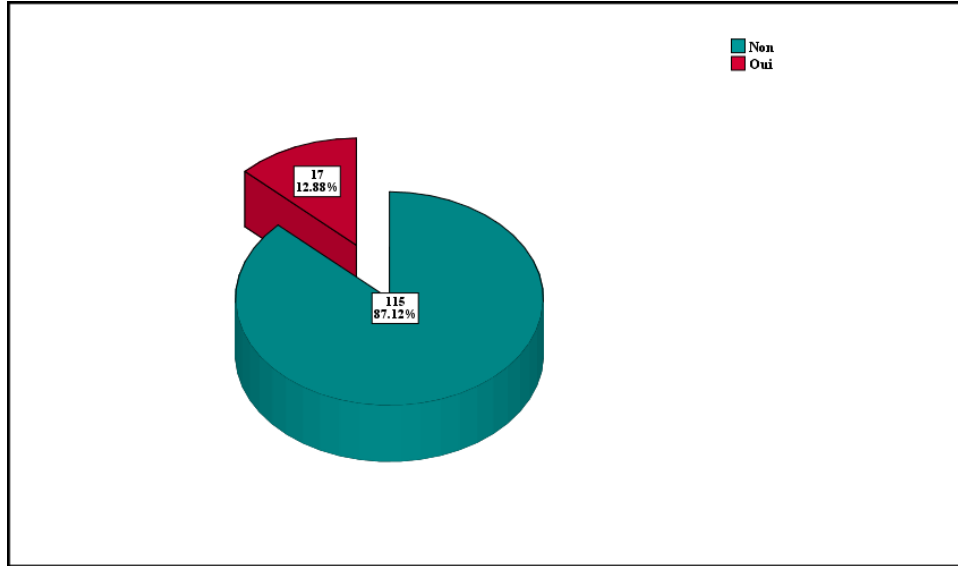
Dans notre population d'étude aucun cas de tabagisme actif n'a été retrouvé, l'analyse de la répartition des patientes selon le tabagisme passif a retrouvé que 43,94% (n= 58) des patientes ont été exposées à un tabagisme passif contre 56,06%(n=74) qui n'ont pas été exposées.



**Figure 33: Répartition des patientes selon les antécédents de tabagisme passif.**

#### **I.2.8.5. Antécédents d'infection génitale haute :**

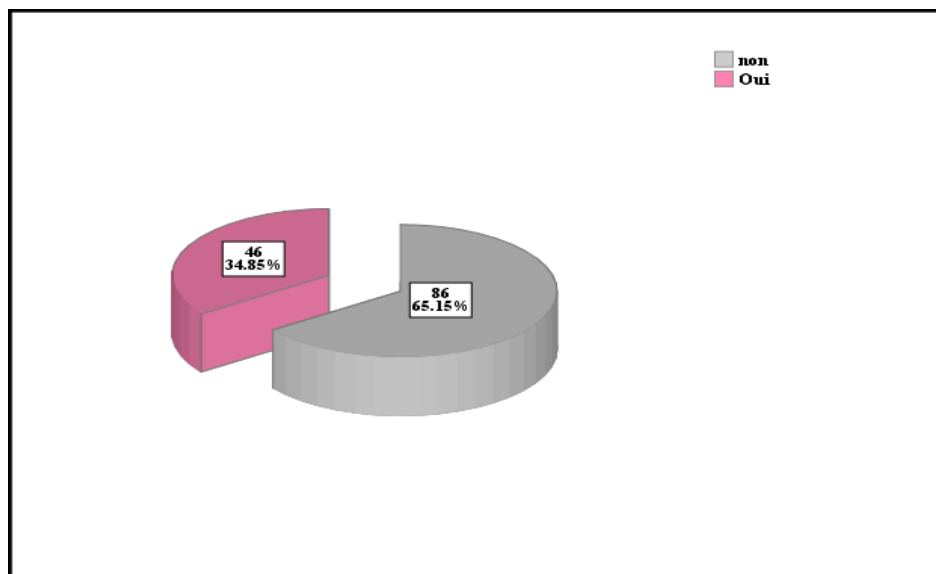
Lors de l'analyse de la population d'étude selon les antécédents d'infection génitale haute, on a constaté que seulement 12,88% (n=17) des patientes ont eu des antécédents d'infection génitale haute versus 87,12%(n=115) des patientes qui n'ont pas eu ces antécédents.



**Figure 34:** Répartition des patientes selon les antécédents d'infection génitale haute.

#### **I.2.8.6. Antécédents de chirurgie pelvi-abdominale :**

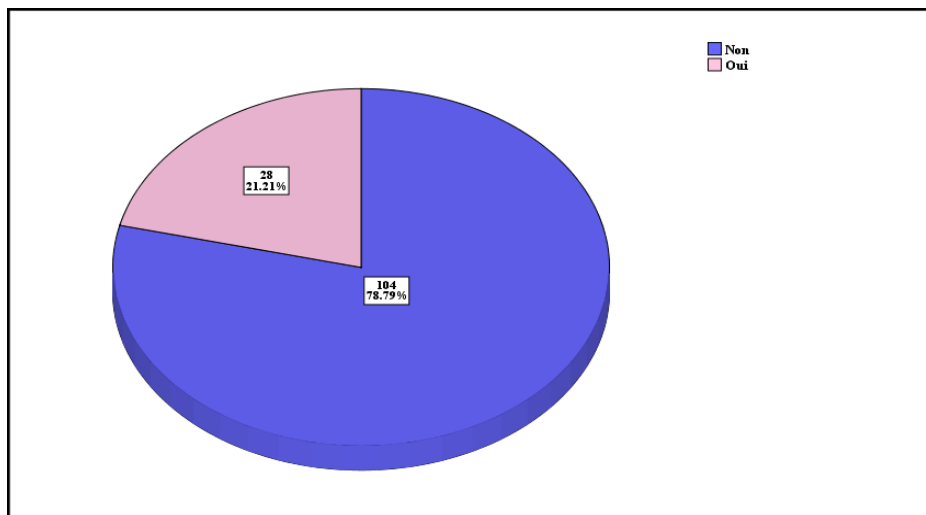
Les antécédents de chirurgie pelvi-abdominale ont été enregistrés chez 34,85%(n=46) des patientes tandis que 65,15%(n=86) des patientes n'ont pas eu des antécédents de chirurgie pelvi-abdominale.



**Figure 35:** Répartition des patientes selon les antécédents de chirurgie pelvi-abdominale.

### **I.2.8.7. Antécédents d'infertilité :**

La répartition des patientes selon les antécédents d'infertilité a montré que 21,21%(n=28) d'entre eux ont eu des antécédents d'infertilité contre 78,79%(n=104) qui n'ont pas eu des antécédents d'infertilité.



**Figure 36:** Répartition des patientes selon les antécédents d'infertilité.

## **I.3. Données cliniques et paracliniques de la population d'étude :**

### **I.3.1. Données cliniques :**

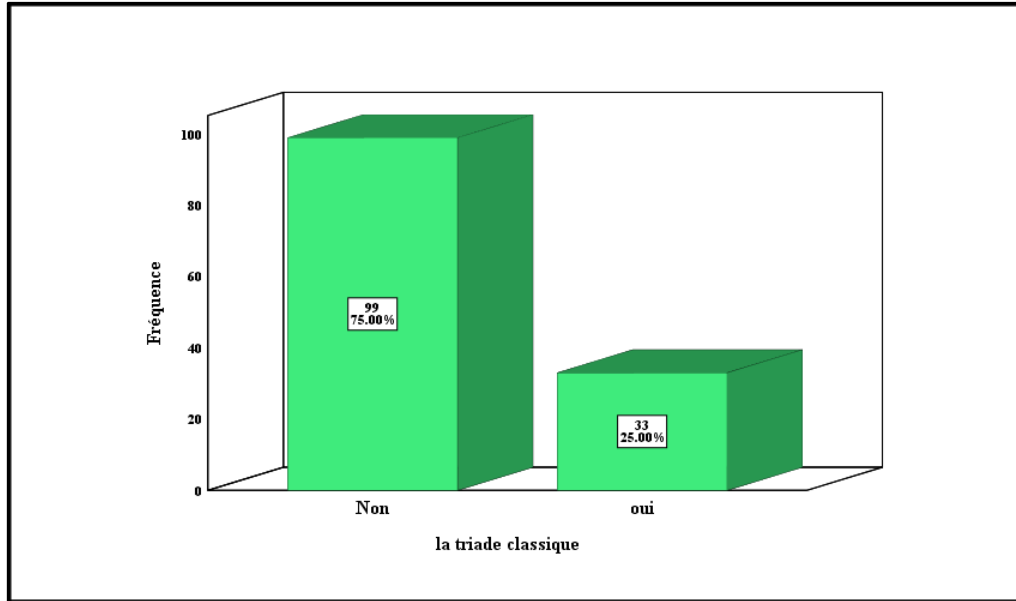
#### **I.3.1.1. Le tableau clinique à l'admission :**

**Tableau 15:** Répartition des patientes selon le tableau clinique à l'admission.

| Le tableau clinique à l'admission | Effectif | Pourcentage % |
|-----------------------------------|----------|---------------|
| La triade classique               | 33       | 25%           |
| Les douleurs pelviennes           | 23       | 17.42%        |
| Métrorragies                      | 32       | 24.24%        |
| Aménorrhée secondaire             | 129      | 97.73%        |
| L'instabilité hémodynamique       | 17       | 13%           |
| Asymptomatique                    | 41       | 31.06%        |

**I.3.1.1.1. La triade classique des symptômes :**

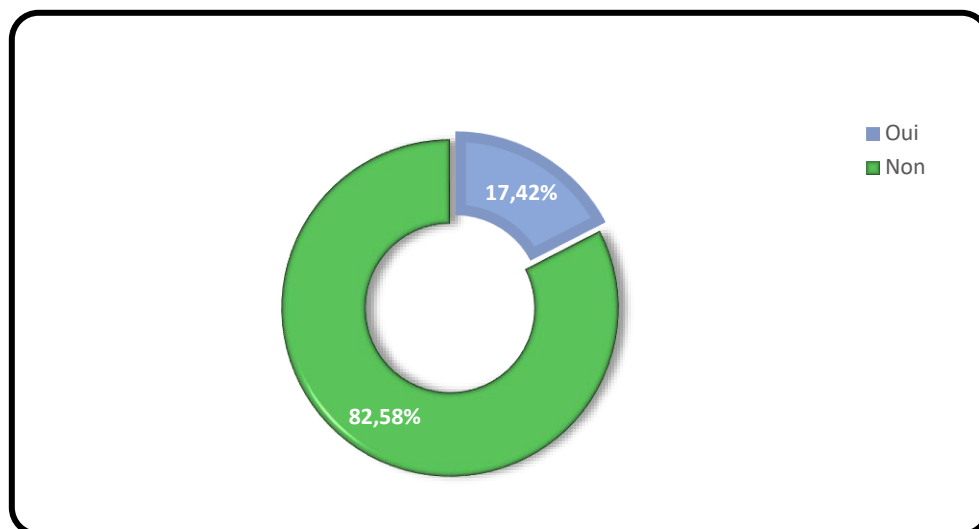
L'analyse de la population d'étude a montré que la triade classique de la grossesse extra-utérine est retrouvée chez 25%(n=33) des patientes contre 75%(n=99) qui n'ont pas présenté cette triade classique.



**Figure 37: Répartition des patientes selon la présence de la triade classique des symptômes de la GEU.**

**I.3.1.1.2. Les douleurs pelviennes :**

Les douleurs pelviennes ont été constatées chez 17,42% (n=23) des patientes alors que 82,58%(n=109) n'ont pas eu des douleurs pelviennes à leur admission.

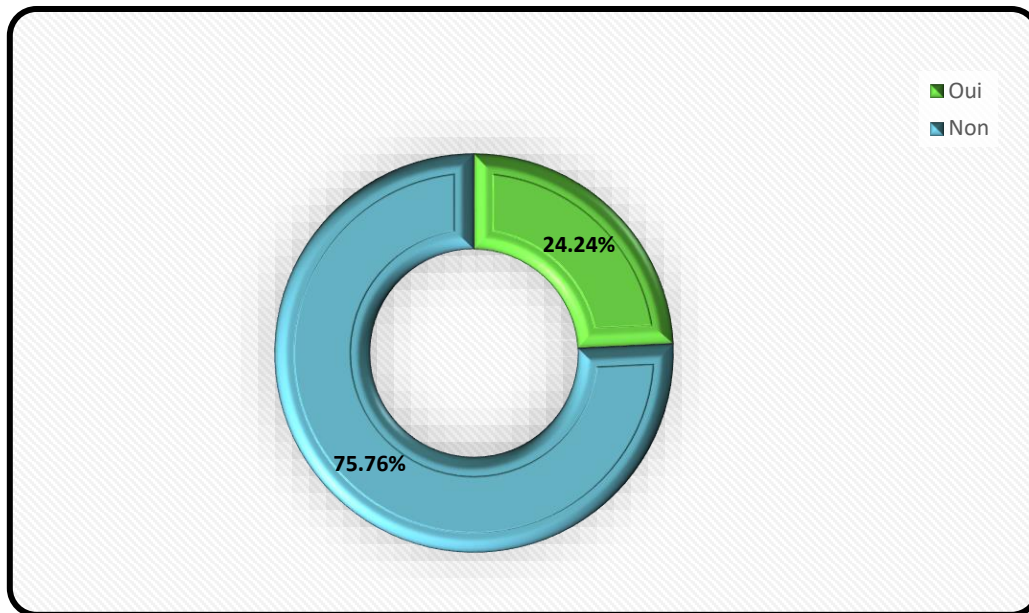


**Figure 38: Répartition des patientes selon la présence des douleurs pelviennes.**

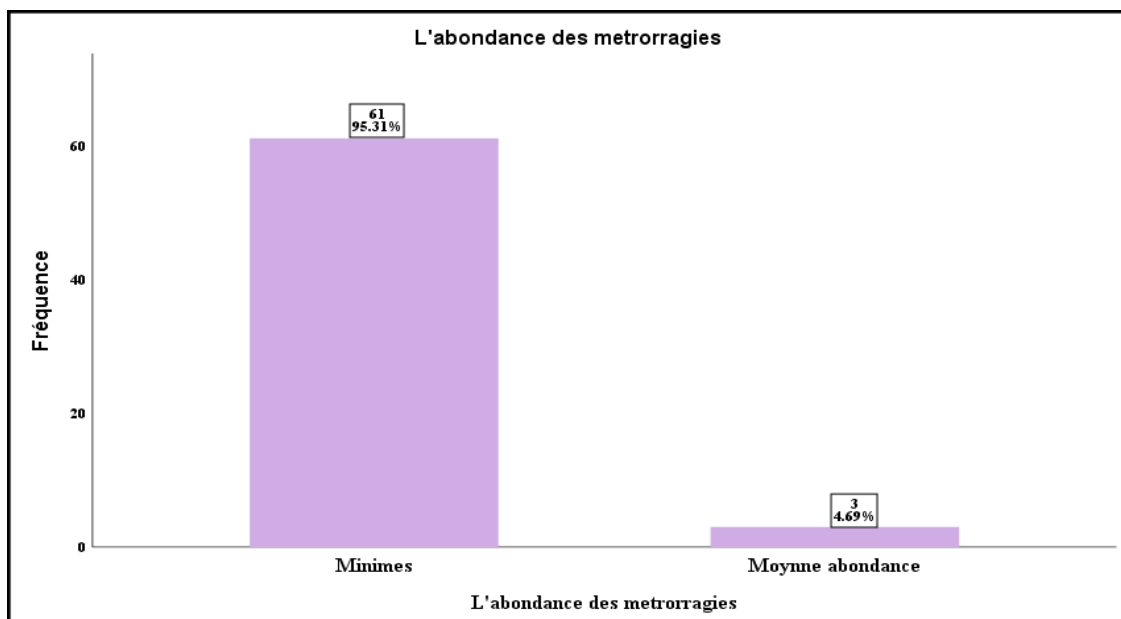
### **I.3.1.1.3. Les métrorragies :**

Les métrorragies ont été signalées chez uniquement 24,24%(n=32) des patientes, alors que chez 75,76%(n=100) des patientes, l'examen clinique n'a pas objectivé la présence de métrorragies.

L'abondance des métrorragies était variable avec 95,31%(n=61) des patientes ont eu des métrorragies de faible abondance et 4,69% ont eu des métrorragies de moyenne abondance.



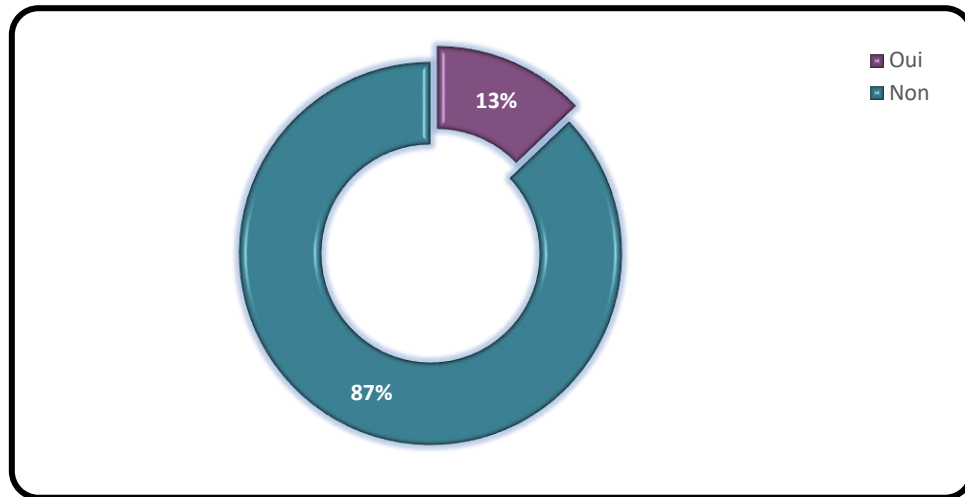
**Figure 39:** Répartition des patientes selon la présence des métrorragies.



**Figure 40:** Répartition des patientes selon l'abondance des métrorragies.

**I.3.1.1.4. Instabilité hémodynamique :**

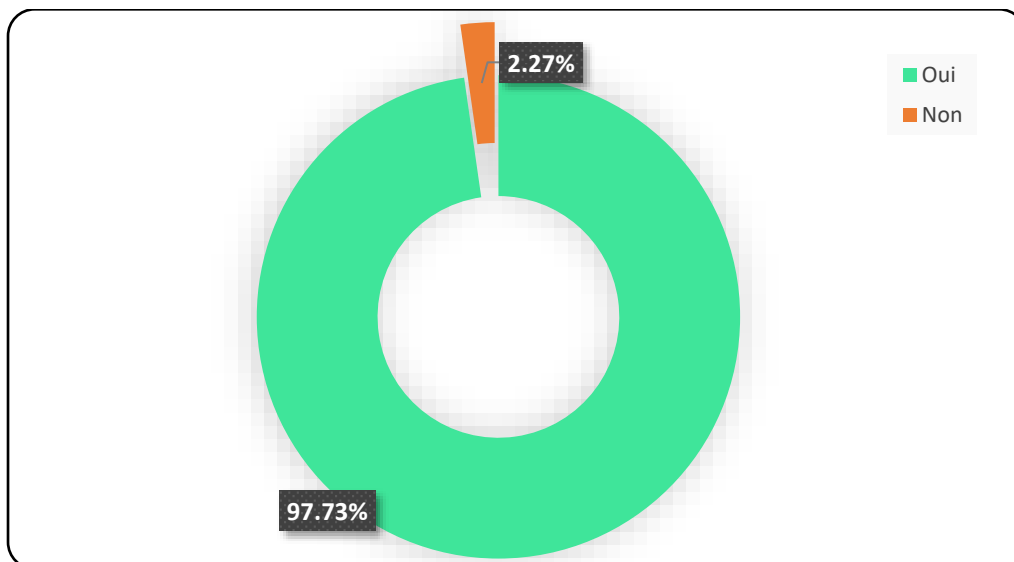
L'évaluation des patientes selon leur état général à l'admission a montré que 13 % (n=17) des patientes ont présenté un état de choc hémorragique, tandis que 87%(n=115) avaient un état général conservé.



**Figure 41: Répartition des patientes selon l'état hémodynamique à l'admission.**

**I.3.1.1.5. Aménorrhée secondaire :**

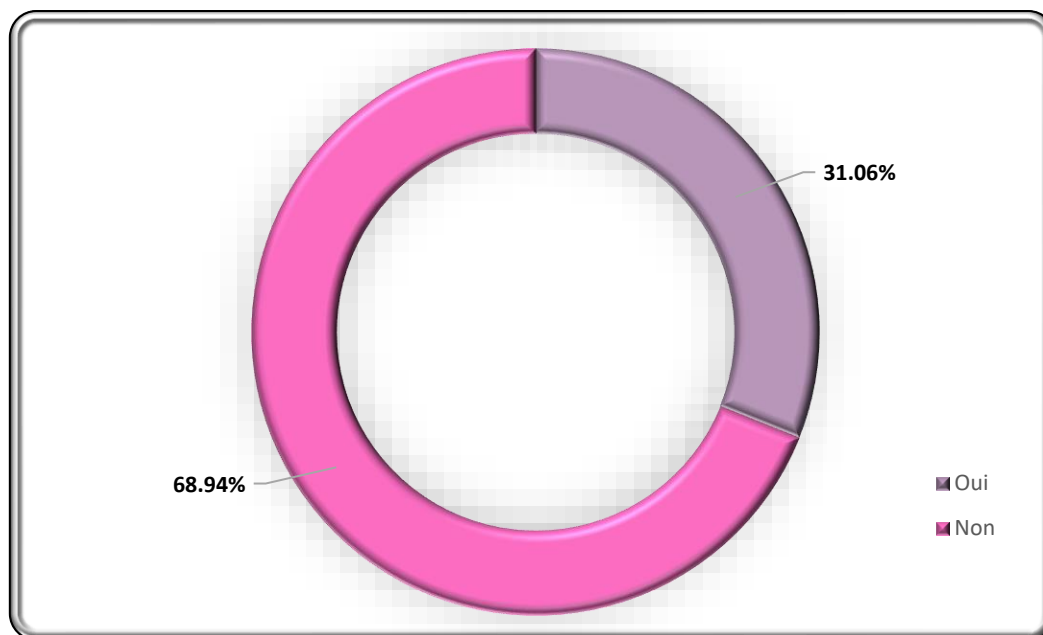
Un nombre important de patientes qui ont eu une aménorrhée secondaire, elle a été retrouvée dans 97,73 %(n=129) des cas.



**Figure 42: Répartition des patientes selon la présence d'une aménorrhée.**

**I.3.1.1.6. Asymptomatique :**

31,06%(n=41) des patientes ne présentaient aucune symptomatologie associée à l'aménorrhée secondaire.



**Figure 43:** Répartition des patientes selon l'absence de symptômes à l'admission.

**I.3.1.1.7. L'âge gestationnel :**

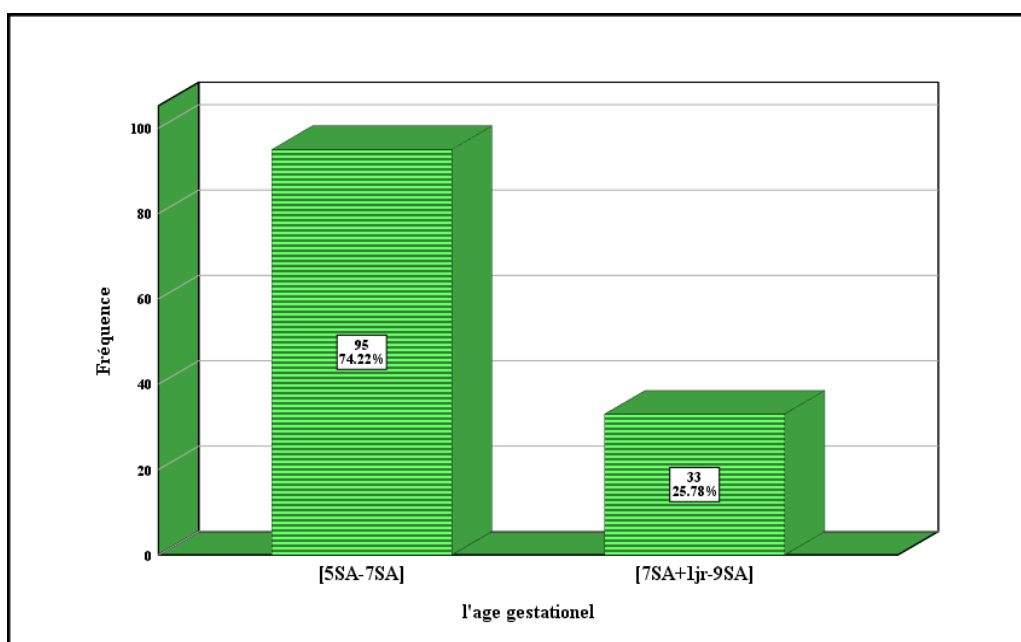
Dans notre étude l'âge gestationnel moyen était de 45jr±6,89jr (6SA+3jr±0,98SA) avec un AG maximum de 59jr (8SA+3jr) et un AG minimum de 35jr (5SA) et une AG médiane de 44jr (6SA+2jr). la grande majorité des patientes (74,2%, n=95) ont eu un AG entre [5SA-7SA], par contre 25,8% (n=33) ont eu un AG entre [7SA+1jr-9SA].

**Tableau 16:**Répartition des patientes selon l'âge gestationnel.

| L'âge gestationnel (jr) |       |
|-------------------------|-------|
| Moyenne                 | 45    |
| Médiane                 | 44.00 |
| Écart type              | 6.895 |
| Minimum                 | 35    |
| Maximum                 | 59    |

**Tableau 17: Répartition des patientes selon la tranche d'âge gestationnel.**

| La tranche de l'âge gestationnel | Fréquence | Pourcentage (%) |
|----------------------------------|-----------|-----------------|
| [5SA-7SA]                        | 95        | 74.2            |
| [7SA+1jr-9SA]                    | 33        | 25.8            |
| Total                            | 128       | 100             |



**Figure 44: Répartition des patientes selon la tranche d'âge gestationnel.**

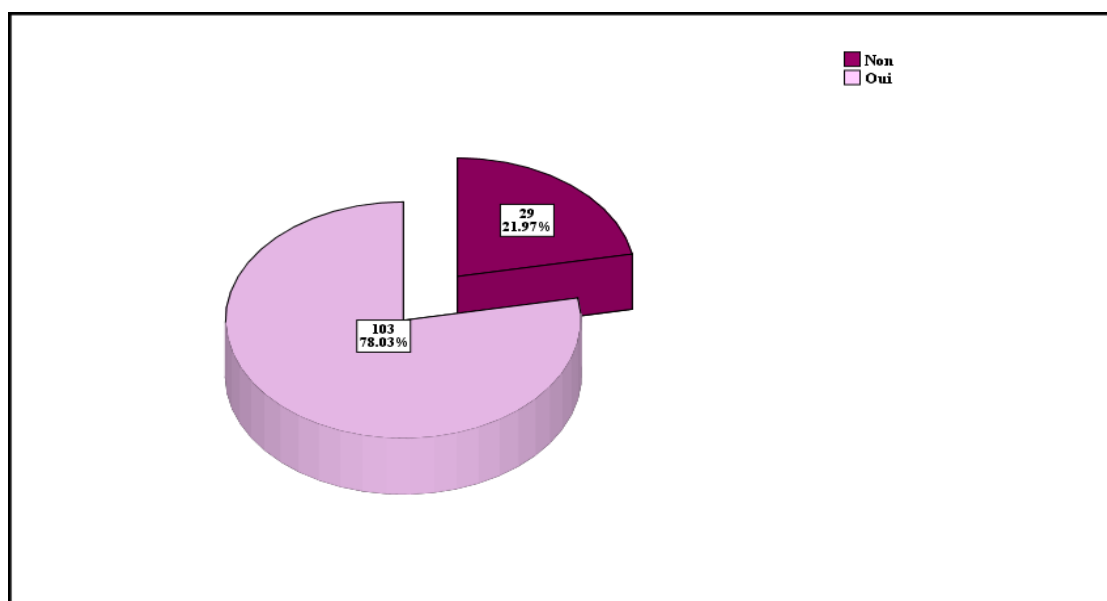
### **I.3.2. Données paracliniques :**

#### **I.3.2.1. Les données de l'échographie :**

L'échographie a été systématiquement pratiquée pour toutes nos patientes par voie abdominale et endovaginale, l'échographie initiale avait permis d'objectiver une image latéro utérine hétérogène dans 78,6% des cas (n=103), associée à une activité cardiaque fœtale dans 8,4% des cas (n=11), un hématosalpinx a été retrouvé dans 21,4% des cas (n=28) et un épanchement intra-péritonéal dans 55,7% des cas (n=73), dont 63,5%(n=47) d'entre eux avaient un épanchement de faible abondance, 16,2%(n=12) avaient un épanchement de moyenne abondance et 20,3%(n=15) avaient un épanchement de grande abondance.

**Tableau 18:** Répartition des patientes selon les données de l'échographie à l'admission.

| Les données de l'échographie | Effectif(N) | Pourcentage d'observations (%) |
|------------------------------|-------------|--------------------------------|
| Masse latéro-utérine         | 103         | 78.6%                          |
| Hématosalpinx                | 28          | 21.4%                          |
| Épanchement intra péritonéal | 73          | 55.7%                          |
| GEU embryonnée               | 11          | 8.4%                           |



**Figure 45:** Répartition des patientes selon la présence d'une masse latéro-utérine.

#### I.3.2.1.1. La taille de la masse latéro-utérine :

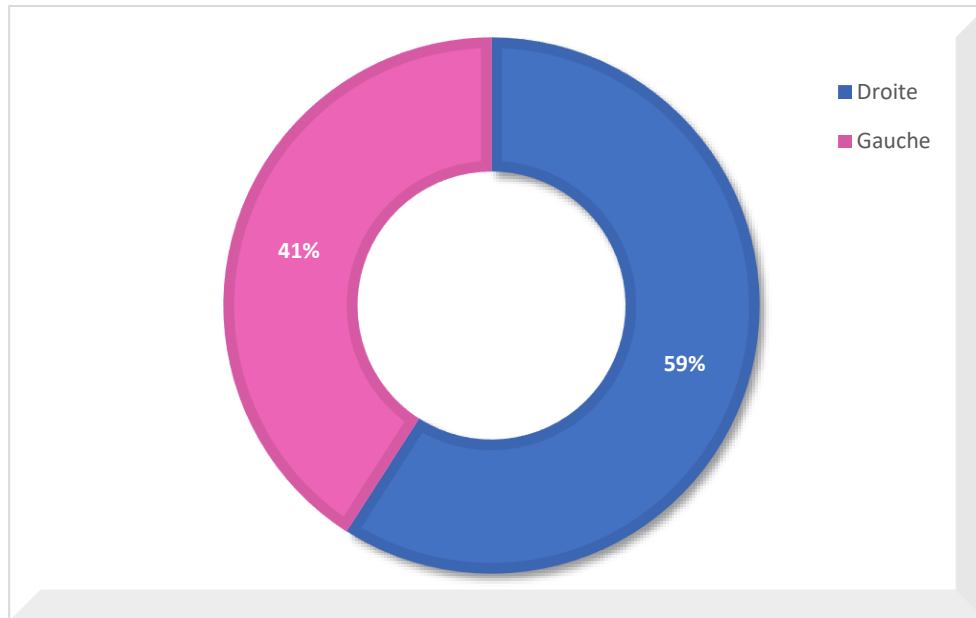
La taille moyenne de la masse latéro utérine chez les patientes traitées pour GEU est de  $1.97 \pm 0.508$  cm, avec une médiane de 1.80 cm. La taille maximale de la masse latéro-utérine était de 3,40 cm et la taille minimale était de 1cm.

**Tableau 19:** Répartition des patientes selon la taille de la masse latéro-utérine.

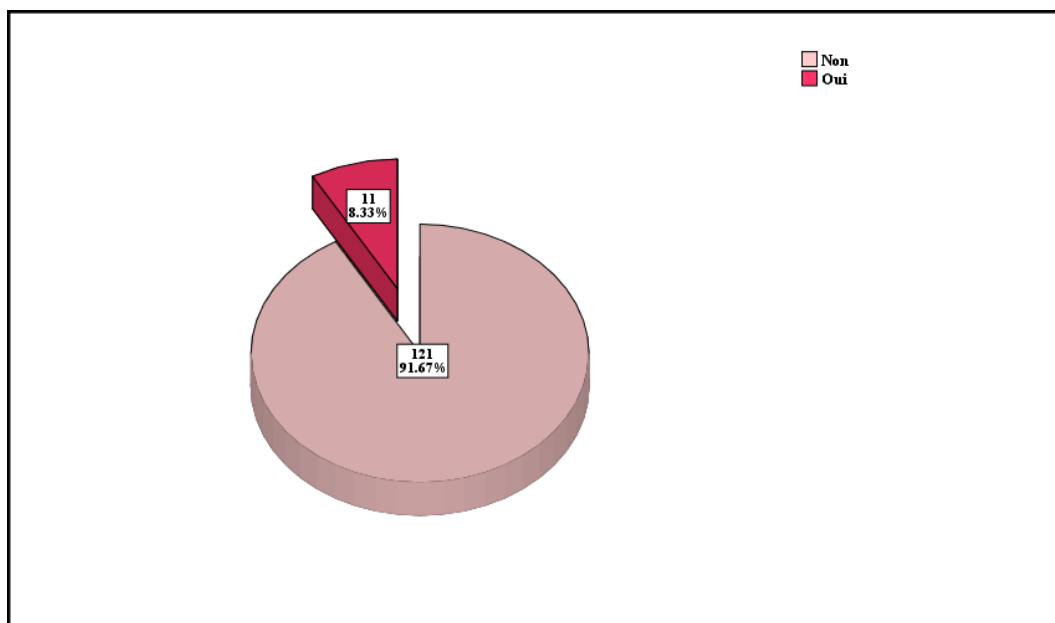
| Paramètre de la masse latéro-utérine (cm) |         |
|-------------------------------------------|---------|
| Moyenne                                   | 1.9703  |
| Médiane                                   | 1.8000  |
| Écart type                                | 0.50806 |
| Minimum                                   | 1.00    |
| Maximum                                   | 3.40    |

**I.3.2.1.2. Siege de la grossesse extra-utérine :**

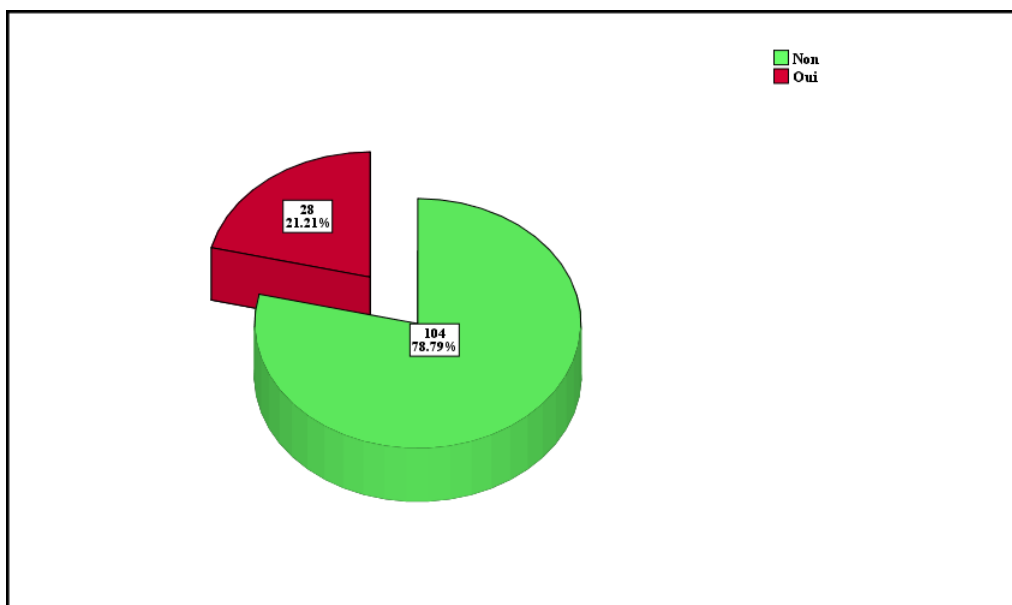
En considérant le siège de la grossesse extra-utérine ; l'examen échographique a révélé une grossesse extra-utérine du côté droit chez 59 % des patientes (n=78) contre une grossesse extra-utérine du côté gauche chez 41 % des patientes (n=54).



**Figure 46:** Répartition des patientes selon le siège de la GEU documenté en échographie.



**Figure 47:** Répartition des patientes selon la présence d'une masse latéro-utérine associée à une activité cardiaque embryonnaire à l'échographie.



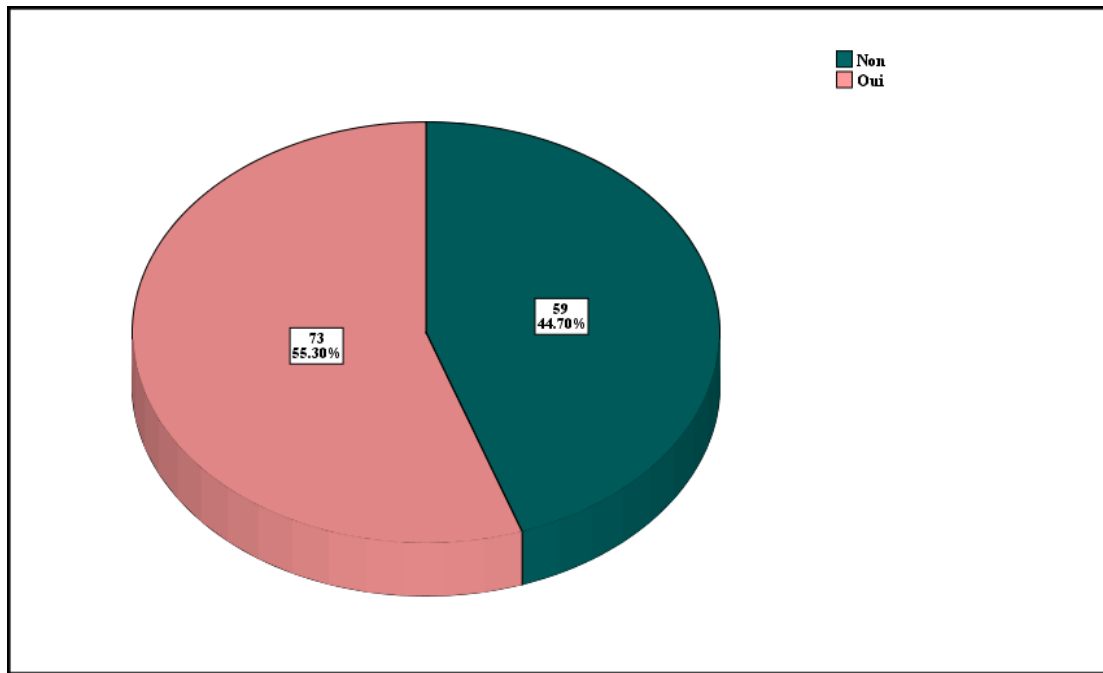
**Figure 48:** Répartition des patientes selon la présence d'un hématosalpinx.

**I.3.2.1.3. Paramètres de l'hématosalpinx :**

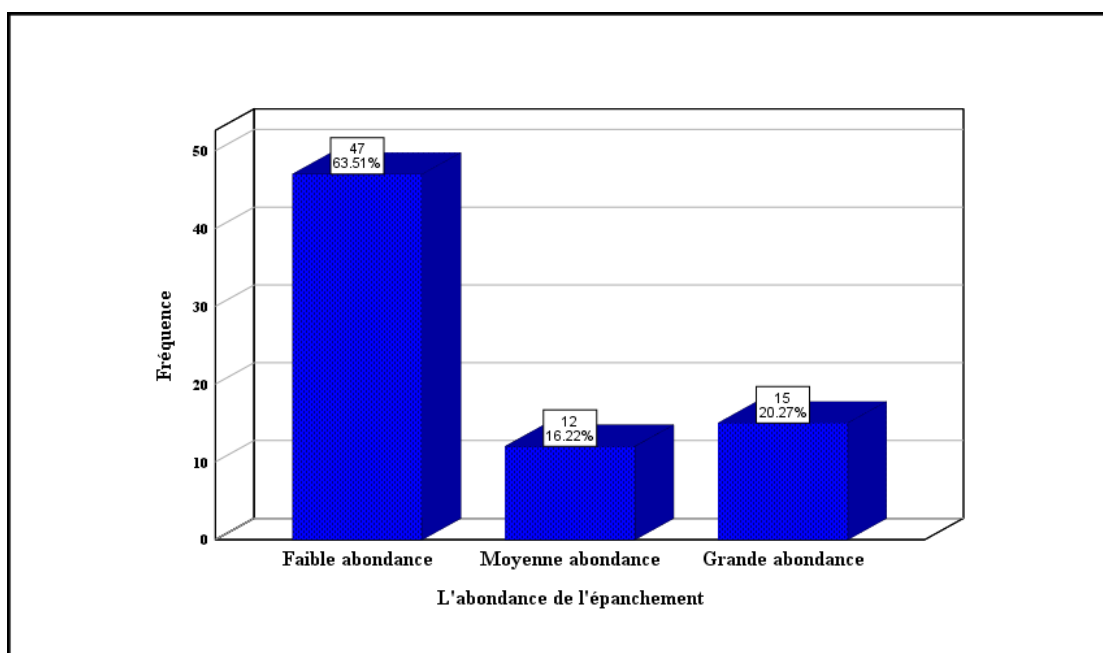
La taille moyenne de l'hématosalpinx était de  $4.66 \pm 1.45$  cm, la médiane était de 4.30 cm avec une taille minimale de 2.80 et une taille maximale de 8.00 cm.

**Tableau 20:** Les paramètres de l'hématosalpinx.

| Paramètre de l'hématosalpinx (cm) |         |
|-----------------------------------|---------|
| Moyenne                           | 4.6643  |
| Médiane                           | 4.3000  |
| Écart type                        | 1.45277 |
| Minimum                           | 2.80    |
| Maximum                           | 8.00    |



**Figure 49:** Répartition des patientes selon la présence d'un épanchement intra-péritonéal.



**Figure 50:** Répartition de la population selon l'abondance de l'épanchement.

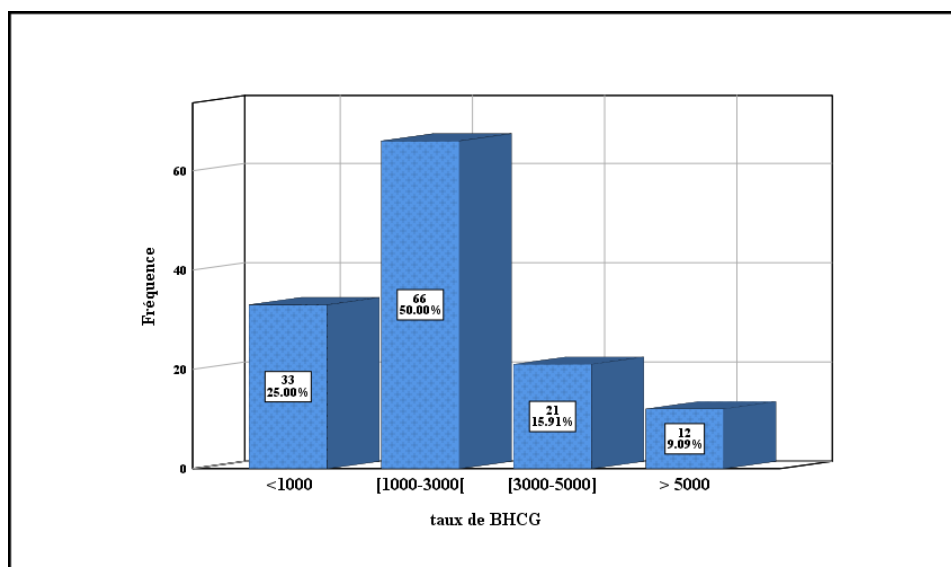
#### **I.3.2.2. Taux sérique de $\beta$ hCG :**

Dans notre étude le taux moyen de  $\beta$ -hCG est  $2549,30\text{UI} \pm 2454,43$  avec un taux minimum de 588,00 et un taux maximum de 20213,00, le taux médian de  $\beta$ -hCG est 2050,50UI.

La majorité des patientes avaient des taux de  $\beta$ -hCG  $< 3000\text{miu/ml}$  avec 50%(n=66) de la population étudiée ont eu un taux de  $\beta$ hCG entre 1000 mIU/ml et 3000 mIU/ml.

**Tableau 21: Les paramètres du taux de  $\beta$ hCG.**

| Paramètres du taux de BHCG (UI/L) |            |
|-----------------------------------|------------|
| Moyenne                           | 2549.3042  |
| Médiane                           | 2050.5000  |
| Écart type                        | 2554.43887 |
| Minimum                           | 588.00     |
| Maximum                           | 20213.00   |



**Figure 51 : Répartition des patientes selon le taux de  $\beta$ hCG.**

## **I.4. Données thérapeutiques :**

### **I.4.1. Modalité thérapeutique :**

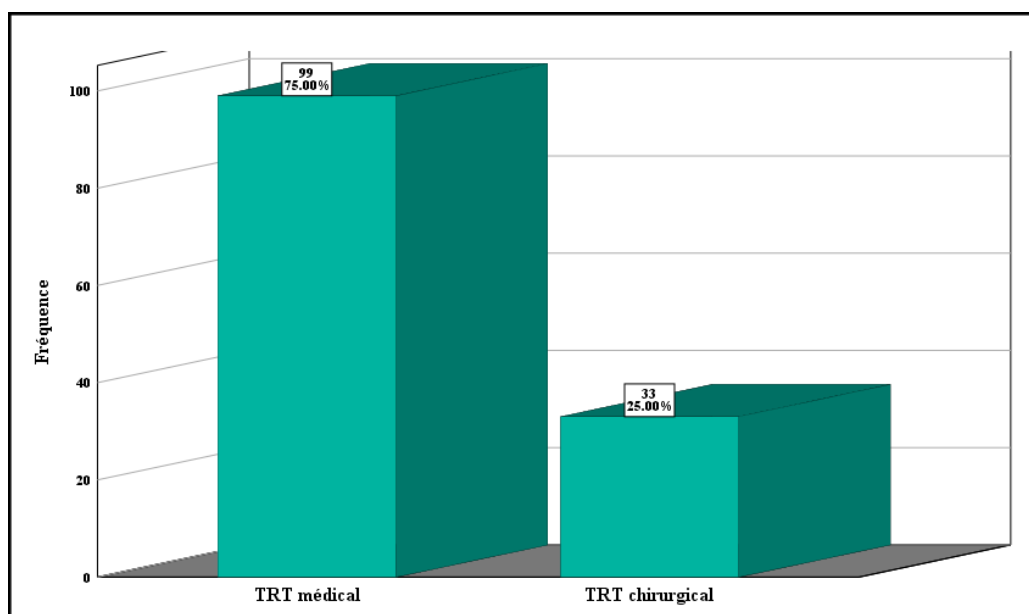
#### **I.4.1.1. Répartition des patientes selon la modalité thérapeutique :**

L'analyse des patientes selon la modalité thérapeutique conçu en première intention a révélé que 75% (n=99) des patientes ont reçu un traitement médical au MTX et 25% (n= 33) ont bénéficié d'un traitement chirurgical en première intention. Parmi les 99 malades ayant été traitées médicalement, 20,2%(n=20) ont présenté un échec thérapeutique avec passage à la chirurgie.

Au total, 59,85%(n=79) des patientes ont bénéficié d'une prise en charge médicale par le MTX et 40,20% (n=53) des patientes ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

**Tableau 22: Répartition des patientes selon le TRT conçu en première intention.**

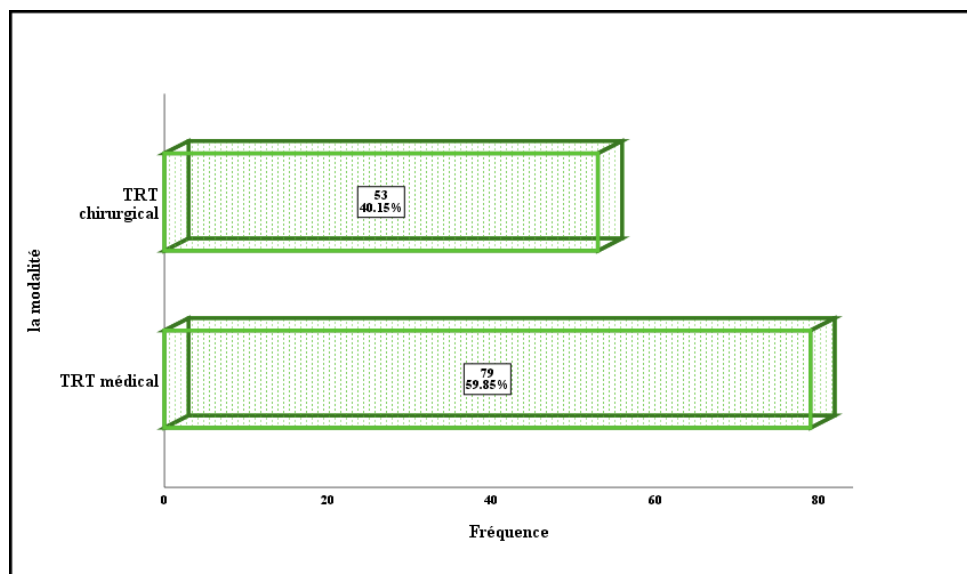
| Le traitement conçu à l'admission | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------------------------------|-----------|-----------------|
| TRT médical                       | 99        | 75.0            |
| TRT chirurgical                   | 33        | 25.0            |
| Total                             | 132       | 100             |



**Figure 52: Répartition des patientes selon le traitement conçu en première intention.**

**Tableau 23: Répartition des patientes selon la modalité thérapeutique adoptée au cours de l'évolution de la pathologie.**

| La modalité thérapeutique | Fréquence | Pourcentage (%) |
|---------------------------|-----------|-----------------|
| TRT médical               | 79        | 59.8            |
| TRT chirurgical           | 53        | 40.2            |
| Total                     | 132       | 100             |



**Figure 53:** Répartition des patientes selon modalité thérapeutique adoptée au cours de l'évolution de la pathologie.

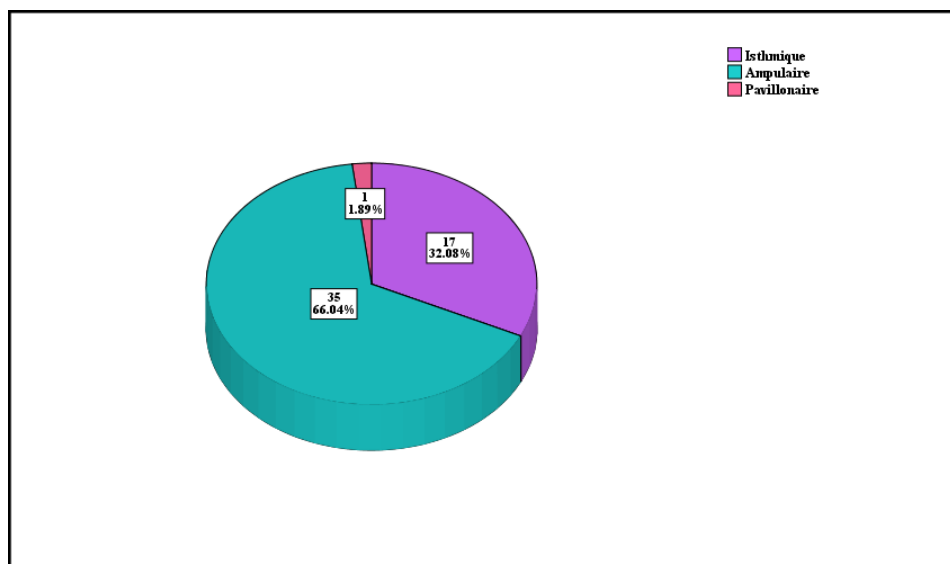
#### **I.4.1.2. Déroulement du TRT chirurgical :**

##### **I.4.1.2.1. Siège de la GEU en peropératoire :**

Parmi les patientes ayant subi une prise en charge chirurgicale, 66%(n=35) ont eu une localisation ampullaire de leur GEU, 32,1%(n=17) de localisation isthmique et 1,9%(n=1) de localisation pavillonnaire.

**Tableau 24:**siège de la GEU en peropératoire.

| Siège de la GEU en peropératoire | Fréquence | Pourcentage (%) |
|----------------------------------|-----------|-----------------|
| Isthmique                        | 17        | 32.1            |
| Ampullaire                       | 35        | 66.0            |
| Pavillonnaire                    | 1         | 1.9             |
| Total                            | 53        | 100             |



**Figure 54:** Siège de la GEU en peropératoire.

**I.4.1.2.2. L'état de la trompe controlatérale en peropératoire :**

À noter aussi que 75,7%(n=28) des patientes traitées par salpingectomie ont eu une trompe controlatérale macroscopique saine et 59,5%(n=22) des patientes traitées par salpingectomie ont eu entre [1-2] enfants. Tandis que dans le groupe des patientes traitées par salpingotomie, 62,5% n'ont pas eu d'enfants vivants.

**Tableau 25:** L'état de la trompe controlatérale selon le type du traitement chirurgical pratiqué.

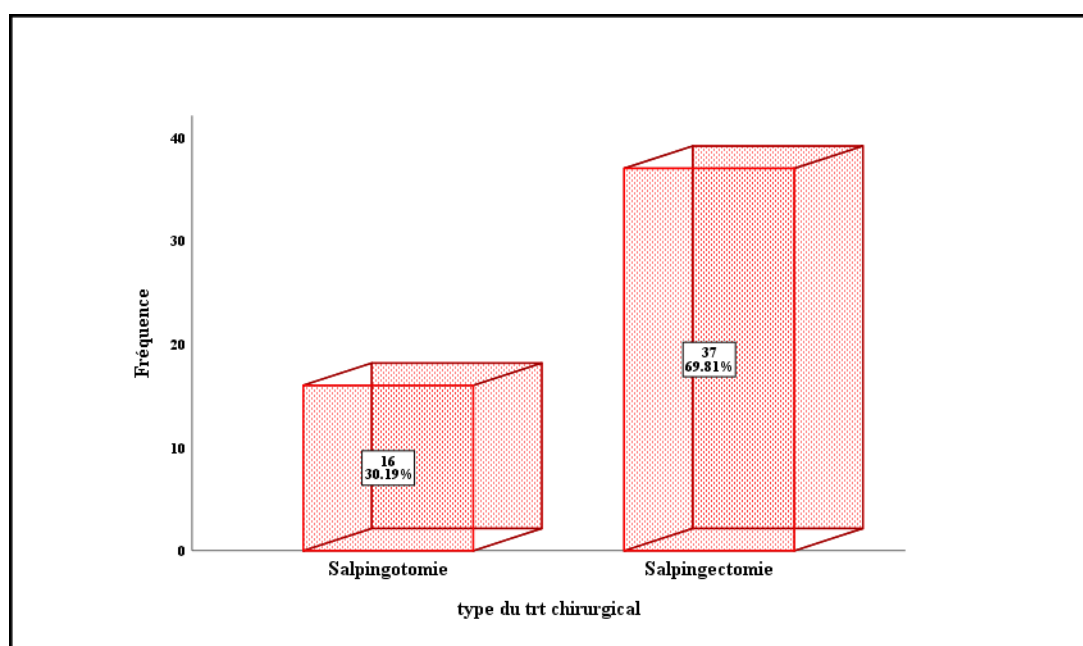
| État de la trompe controlatérale en peropératoire |                                                           | Type du TRT chirurgical pratiqué |                | Total |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|-------|
|                                                   |                                                           | Salpingotomie                    | Salpingectomie |       |
| Absente                                           | Effectif                                                  | 1                                | 0              | 1     |
|                                                   | % dans état de la trompe controlatérale en per opératoire | 100%                             | 0%             | 100%  |
|                                                   | % dans type du TRT chirurgical                            | 6.3%                             | 0%             | 1.9%  |
|                                                   | % du total                                                | 1.9%                             | 0%             | 1.9%  |
| Aspect sain                                       | Effectif                                                  | 15                               | 28             | 43    |
|                                                   | % dans état de la trompe controlatérale en per opératoire | 34.9%                            | 65.1%          | 100%  |
|                                                   | % dans type du TRT chirurgical                            | 93.8%                            | 75.7%          | 81.1% |
|                                                   | % du total                                                | 28.3%                            | 52.8%          | 81.1% |
| Altérée                                           | Effectif                                                  | 0                                | 9              | 9     |
|                                                   | % dans état de la trompe controlatérale en per opératoire | 0%                               | 100%           | 100%  |
|                                                   | % dans type du TRT chirurgical                            | 0%                               | 24.3%          | 17%   |
|                                                   | % du total                                                | 0%                               | 17%            | 17%   |

**I.4.1.2.3. Type du TRT chirurgical :**

L'analyse des patientes selon le type du TRT chirurgical pratiqué a révélé que parmi les patientes ayant reçu un traitement chirurgical, 69,8%(n=37) ont reçu un traitement radical type salpingectomie et 30,2% (n=16) ont reçu un traitement conservateur type salpingotomie.

**Tableau 26: Répartition des patientes selon le type du TRT chirurgical pratiqué.**

| Type du TRT chirurgical | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-------------------------|-----------|-----------------|
| Salpingotomie           | 16        | 30.2            |
| Salpingectomie          | 37        | 69.8            |
| Total                   | 53        | 100             |



**Figure 55: Répartition des patientes selon le type du traitement chirurgical pratiqué.**

**I.4.1.2.4. Type du traitement chirurgical selon le nombre d'enfants :**

59,5%(n=22) des patientes traitées par salpingectomie ont eu entre [1-2] enfants. Tandis que dans le groupe des patientes traitées par salpingotomie, 62,5% n'ont pas eu d'enfants vivants.

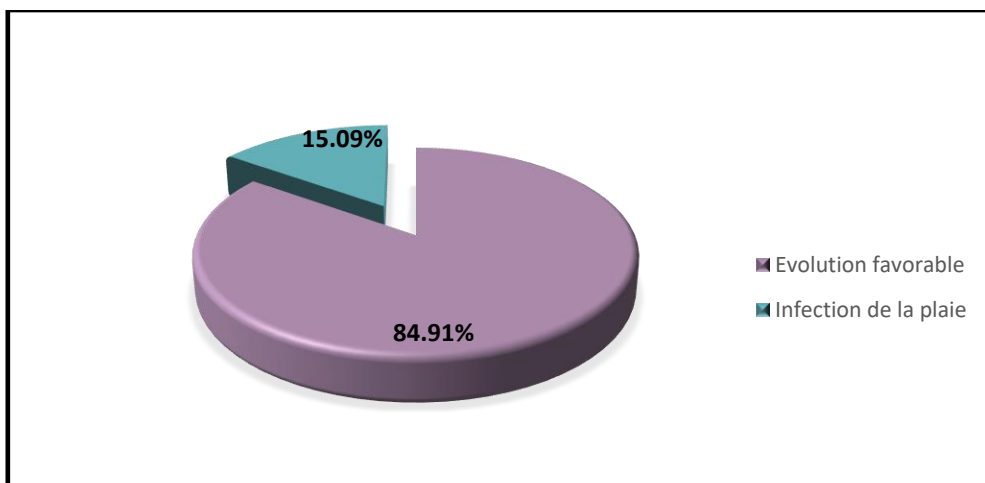
**Tableau 27:** Type du traitement chirurgical selon le nombre d'enfants.

| Le nombre d'enfant |                                | Type du TRT chirurgical |                | Total |
|--------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------|-------|
|                    |                                | Salpingotomie           | Salpingectomie |       |
| Pas d'enfant       | Effectif                       | 10                      | 15             | 25    |
|                    | % dans le nombre d'enfant      | 40%                     | 60%            | 100%  |
|                    | % dans type du TRT chirurgical | 62.5%                   | 40.5%          | 47.2% |
|                    | % du total                     | 18.9%                   | 28.3%          | 47.2% |
| [1-2]              | Effectif                       | 6                       | 22             | 28    |
|                    | % dans le nombre d'enfant      | 21.4%                   | 78.6%          | 100%  |
|                    | % dans type du TRT chirurgical | 37.5%                   | 59.5%          | 52.8% |
|                    | % du total                     | 11.3%                   | 41.5%          | 52.8% |

**I.4.1.2.5. Surveillance du TRT chirurgical :**

Les suites opératoires ont été favorables chez 84,91% (n=45) des patientes qui ont reçu un TRT chirurgical, cependant 15,09% (n=8) ont présenté des infections de la paroi gérées par des soins locaux et antibiothérapie adaptée.

De même, parmi les femmes qui ont reçu une salpingotomie, deux patientes ont reçu une injection de MTX supplémentaire vu l'évolution défavorable du taux de  $\beta$ hCG.



**Figure 56:** Répartition des patientes traitées chirurgicalement selon l'évolution post opératoire.

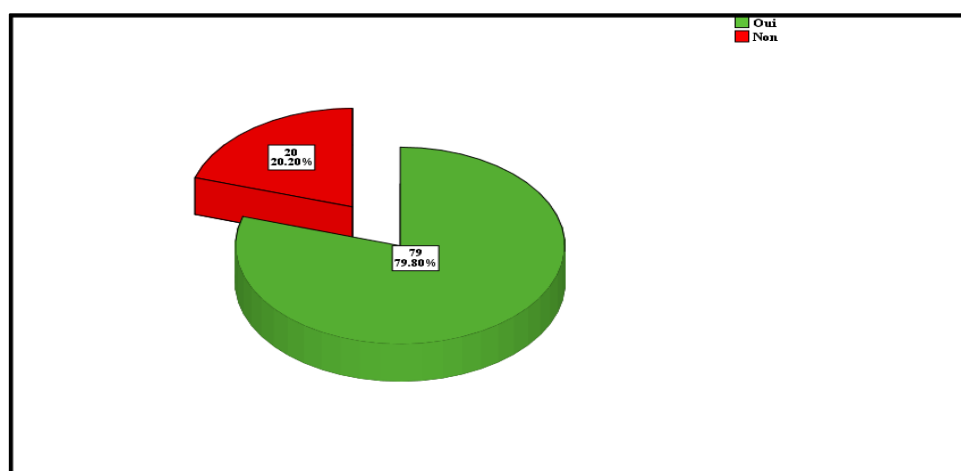
#### **I.4.1.3. Déroulement du traitement médical :**

##### **I.4.1.3.1. Succès du TRT médical :**

Parmi les patientes traitées médicalement au MTX, 79,8% (n=79) ont réussi leur TRT médical, tandis que 20,2%(n=20) ont échoué leur TRT médical.

**Tableau 28:** Répartition des patientes selon le succès du TRT médical.

| Succès du TRT médical | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------------------|-----------|-----------------|
| Oui                   | 79        | 79.8            |
| Non                   | 20        | 20.2            |
| Total                 | 99        | 100             |



**Figure 57:** Répartition des patientes selon le succès du TRT médical.

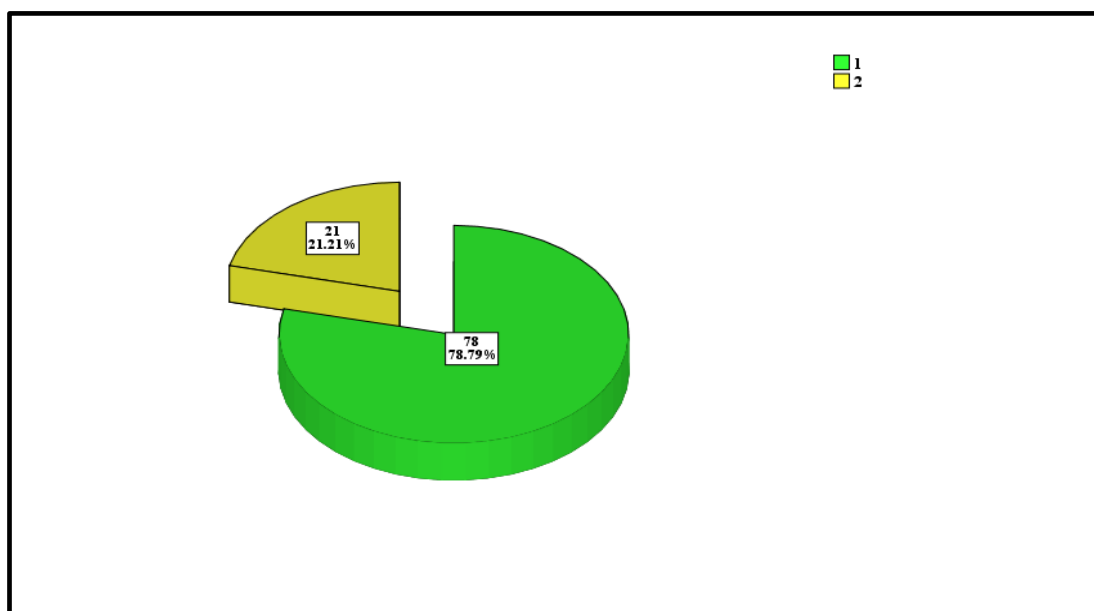
**I.4.1.3.2. Le nombre d'injections de MTX reçu :**

L'analyse des patientes traitées médicalement selon le nombre d'injections de MTX qui ont été reçues a révélé que 78.8% (n=78) ont reçu une seule injection et que 21.2%(n=21) ont reçu deux injections de MTX.

Parmi les patientes traitées médicalement au MTX avec succès, 81,0% (n=64) ont reçu une seule injection de MTX et 19,0% (n=15) ont eu besoin d'une deuxième injection.

**Tableau 29: répartition des patientes traitées médicalement selon le nombre d'injections reçues.**

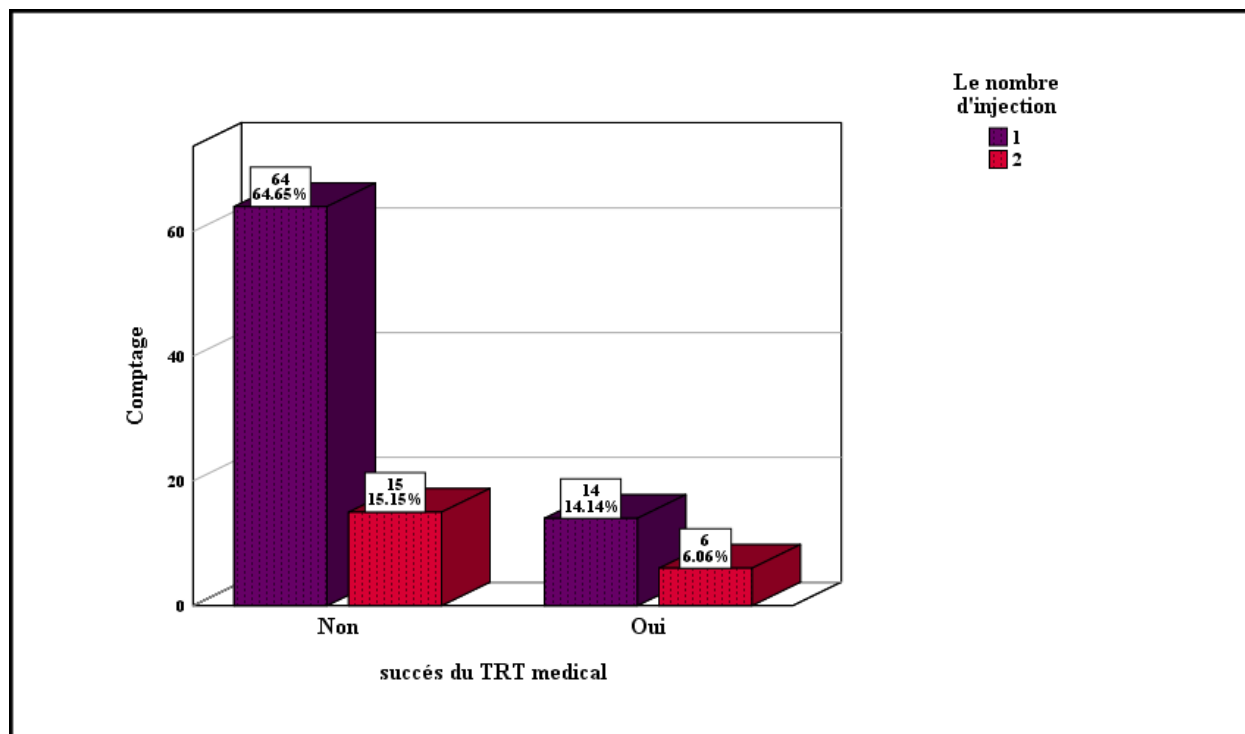
| Le nombre d'injection | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------------------|-----------|-----------------|
| 1                     | 78        | 78.8            |
| 2                     | 21        | 21.2            |
| Total                 | 99        | 100             |



**Figure 58: Répartition des patientes traitées médicalement selon le nombre d'injections reçues.**

**Tableau 30:** Le nombre d'injections reçues de MTX selon le succès du TRT médical.

| Succès du TRT médical |                              | Le nombre d'injection |       | Total  |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------|-------|--------|
|                       |                              | 1                     | 2     |        |
| Oui                   | Effectif                     | 64                    | 15    | 79     |
|                       | % dans succès du TRT médical | 81.0%                 | 19.0% | 100.0% |
|                       | % dans Le nombre d'injection | 82.1%                 | 71.4% | 79.8%  |
|                       | % du total                   | 64.6%                 | 15.2% | 79.8%  |
| Non                   | Effectif                     | 14                    | 6     | 20     |
|                       | % dans échec du TRT médical  | 70.0%                 | 30.0% | 100.0% |
|                       | % dans Le nombre d'injection | 17.9%                 | 28.6% | 20.2%  |
|                       | % du total                   | 14.1%                 | 6.1%  | 20.2%  |



**Figure 59:**Le nombre d'injections reçues de MTX selon le succès du TRT médical.

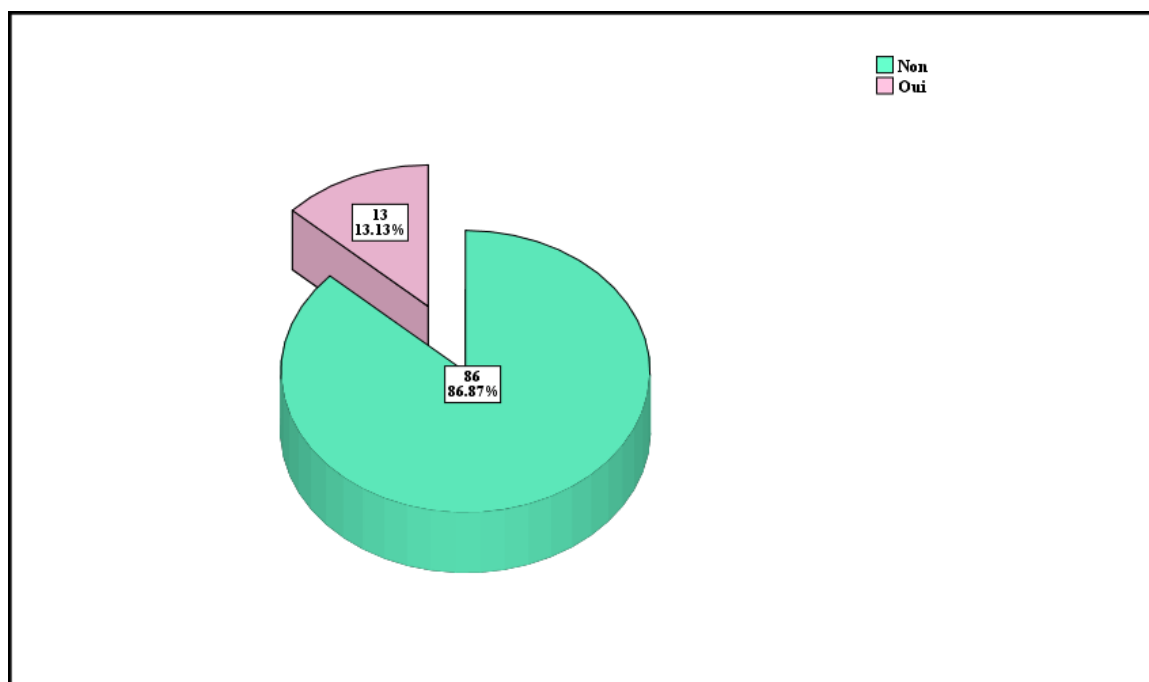
**I.4.1.3.3. Échec du TRT médical :**

Parmi les 99 patientes traitées par MTX, 20,2% (n=20) ont subi une intervention chirurgicale par échec thérapeutique au MTX, soit elles ont présenté un saignement intrapéritonéal suggérant une rupture des trompes (n=13) ou n'ont pas répondu malgré l'adjonction d'une deuxième injection (n=7).

Le taux de rupture tubaire après TRT médical au MTX représente 13,1% de la population traitées médicalement.

**Tableau 31: Répartition des patientes traitées médicalement selon la survenue d'une rupture tubaire.**

| Rupture après TRT médical | Fréquence | Pourcentage (%) |
|---------------------------|-----------|-----------------|
| Non                       | 86        | 86.9            |
| Oui                       | 13        | 13.1            |
| Total                     | 99        | 100             |



**Figure 60: Répartition des patientes traitées médicalement selon la survenue d'une rupture tubaire.**

**I.4.1.3.4. Échec du TRT médical selon le taux de  $\beta$ hCG :**

Le Taux moyen de BHCG était de  $2731,51 \pm 1856,43$  mUI/ml dans le groupe de patientes ayant échoué leur TRT médical et de  $2013,65 \pm 1639,09$  mUI/ml dans le groupe de patientes qui n'ont pas échoué leur TRT médical.

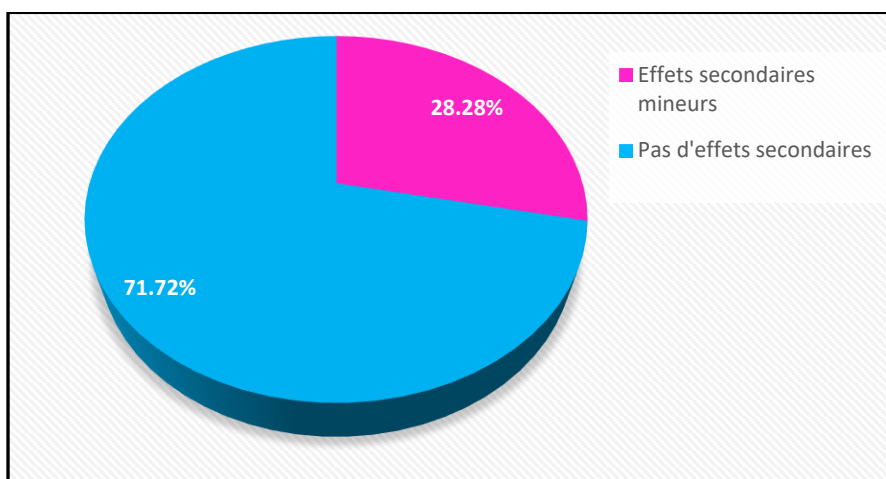
Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la survenue d'un échec du traitement médical au MTX et le taux de  $\beta$ hCG avec une p-value=0,092 (test de T de Student).

**Tableau 32: L'échec du TRT médicale selon le taux de  $\beta$ hCG.**

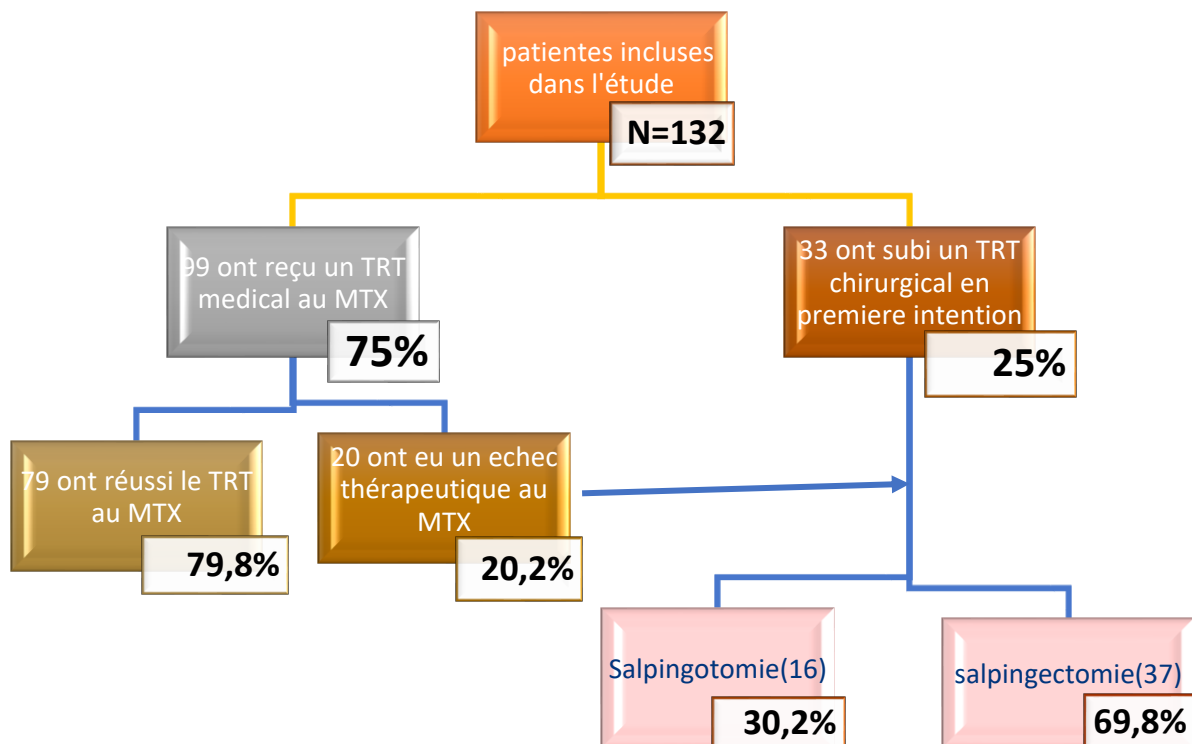
| Échec du TRT médical | Effectif(N) | Taux de $\beta$ hCG (mUI/ml) |            |                         |
|----------------------|-------------|------------------------------|------------|-------------------------|
|                      |             | Moyenne                      | Écart type | Moyenne erreur standard |
| Non                  | 79          | 2013.6565                    | 1639.09549 | 184.41265               |
| Oui                  | 20          | 2731.5150                    | 1856.43409 | 415.11128               |

**I.4.1.3.5. Effets secondaires du MTX**

L'analyse des patientes selon les effets secondaires liés au MTX a montré que des effets secondaires mineurs ont été signalés chez 28,28 %(n=28) des cas, alors que 71,72%(n=71) des patientes n'ont présenté aucune symptomatologie.



**Figure 61: Répartition des patientes selon les effets secondaires au MTX.**

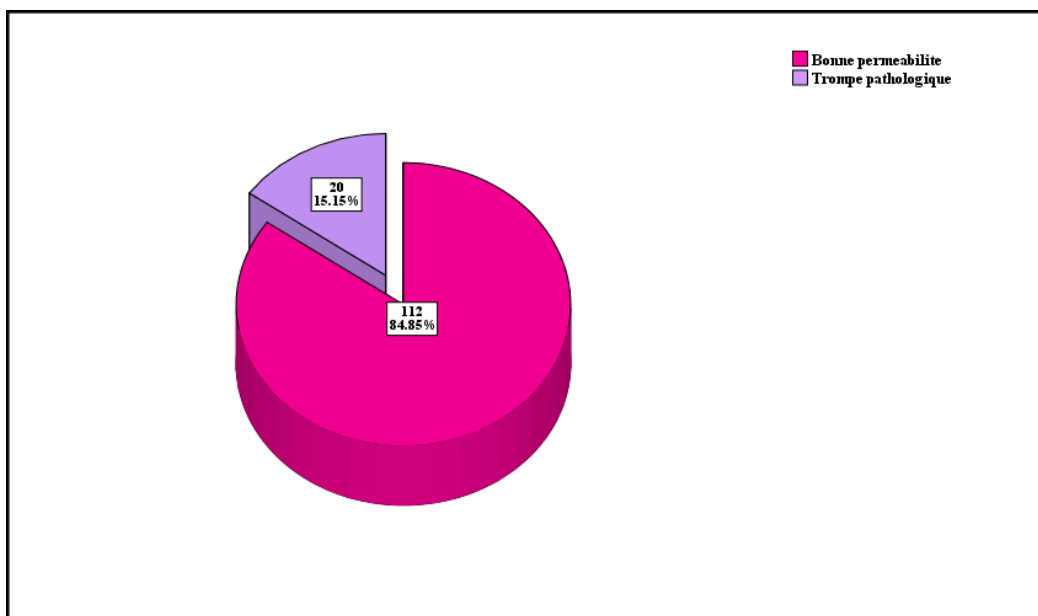


**Figure 62:** Organigramme de la prise en charge thérapeutique des patientes de la population d'étude.

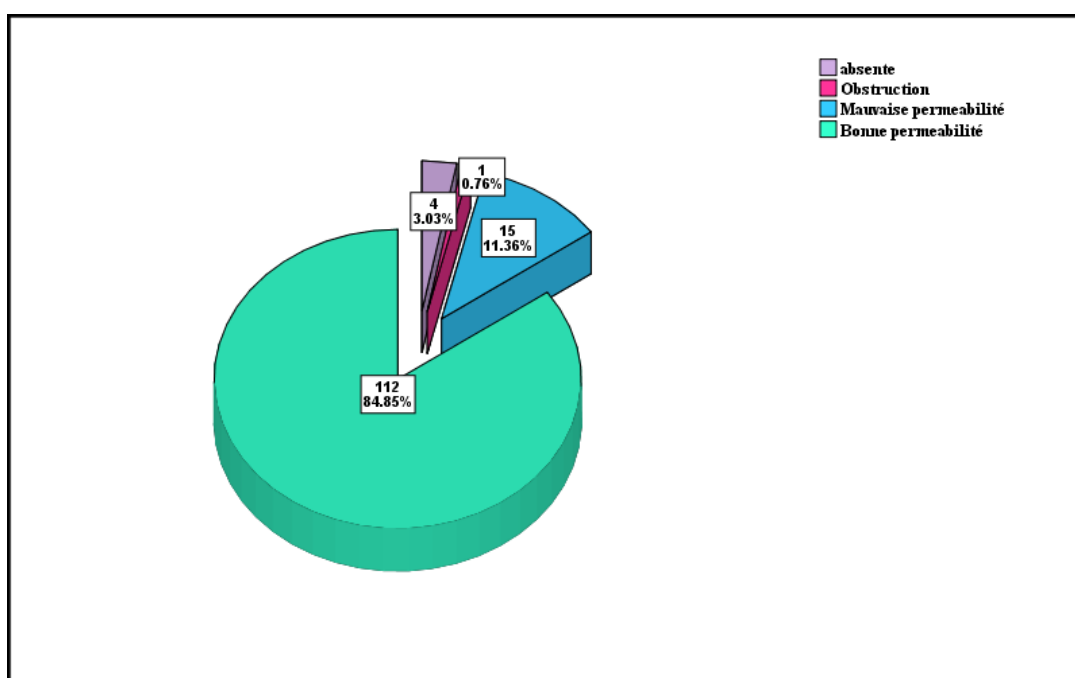
## **I.5. Données du suivi post thérapeutique :**

### **I.5.1. L'hystérosalpingographie (HSG) :**

L'analyse des patientes selon les résultats de l'HSG a montré un taux de perméabilité tubaire de 84,8%(n=112) dans la trompe controlatérale, avec 87,3%(n=69) des patientes traitées médicalement ont eu une bonne perméabilité tubaire controlatérale, 81,3%%(n=13) des patientes traitées par salpingotomie et 81,1%(n=30) des patientes traitées par salpingectomie. Le taux de perméabilité de la trompe homolatérale était de 47,7 % (n=63), dont 74,4% (n=59) des patientes traitées médicalement ont eu une bonne perméabilité tubaire contre uniquement 25% du groupe de patientes traitées par salpingotomie ont eu une bonne perméabilité tubaire homolatérale.



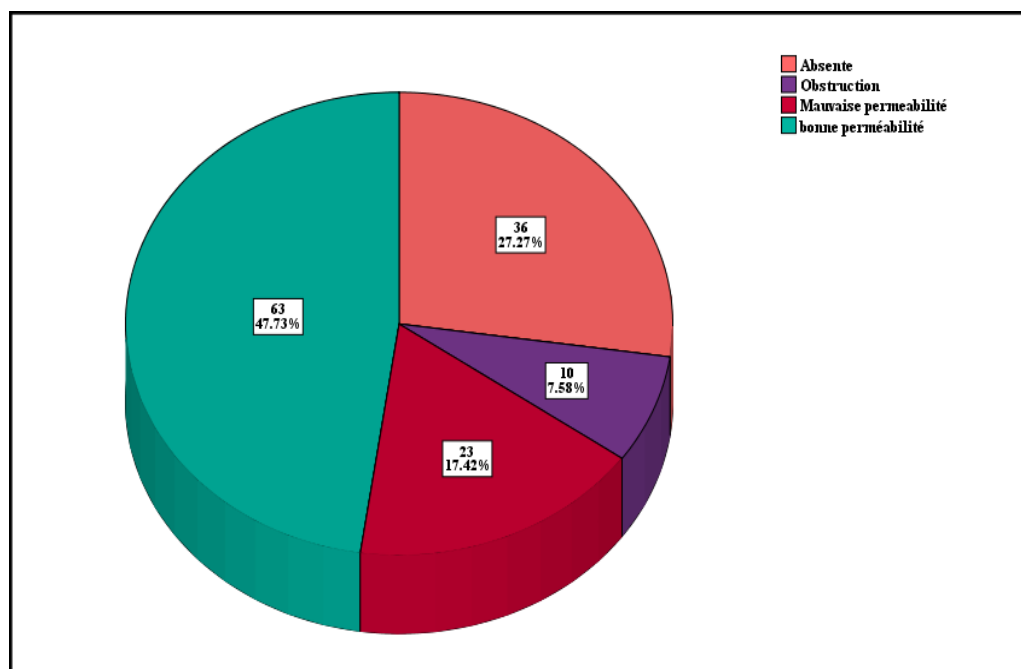
**Figure 63:**Etat de la trompe controlatérale selon l'HSG.



**Figure 64:**Etat de la trompe controlatérale selon l'HSG.

**Tableau 33:** Etat de la trompe controlatérale à l'HSG selon la modalité thérapeutique.

| L'état de la trompe controlatérale |                                           | La modalité thérapeutique |               |                | Total  |
|------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|---------------|----------------|--------|
|                                    |                                           | TRT médical               | Salpingotomie | Salpingectomie |        |
| Bonne perméabilité                 | Effectif                                  | 69                        | 13            | 30             | 112    |
|                                    | % dans l'état de la trompe controlatérale | 61.6%                     | 11.6%         | 26.8%          | 100.0% |
|                                    | % dans la modalité thérapeutique          | 87.3%                     | 81.3%         | 81.1%          | 84.8%  |
|                                    | % du total                                | 52.3%                     | 9.8%          | 22.7%          | 84.8%  |
| Trompe pathologique                | Effectif                                  | 10                        | 3             | 7              | 20     |
|                                    | % dans l'état de la trompe controlatérale | 50.0%                     | 15.0%         | 35.0%          | 100.0% |
|                                    | % dans la modalité thérapeutique          | 12.7%                     | 18.8%         | 18.9%          | 15.2%  |
|                                    | % du total                                | 7.6%                      | 2.3%          | 5.3%           | 15.2%  |



**Figure 65:** Etat de la trompe homolatérale de la GEU après prise en charge thérapeutique.

**Tableau 34: Evaluation de l'état de la trompe homolatérale de la GEU après le TRT conservateur pratiqué.**

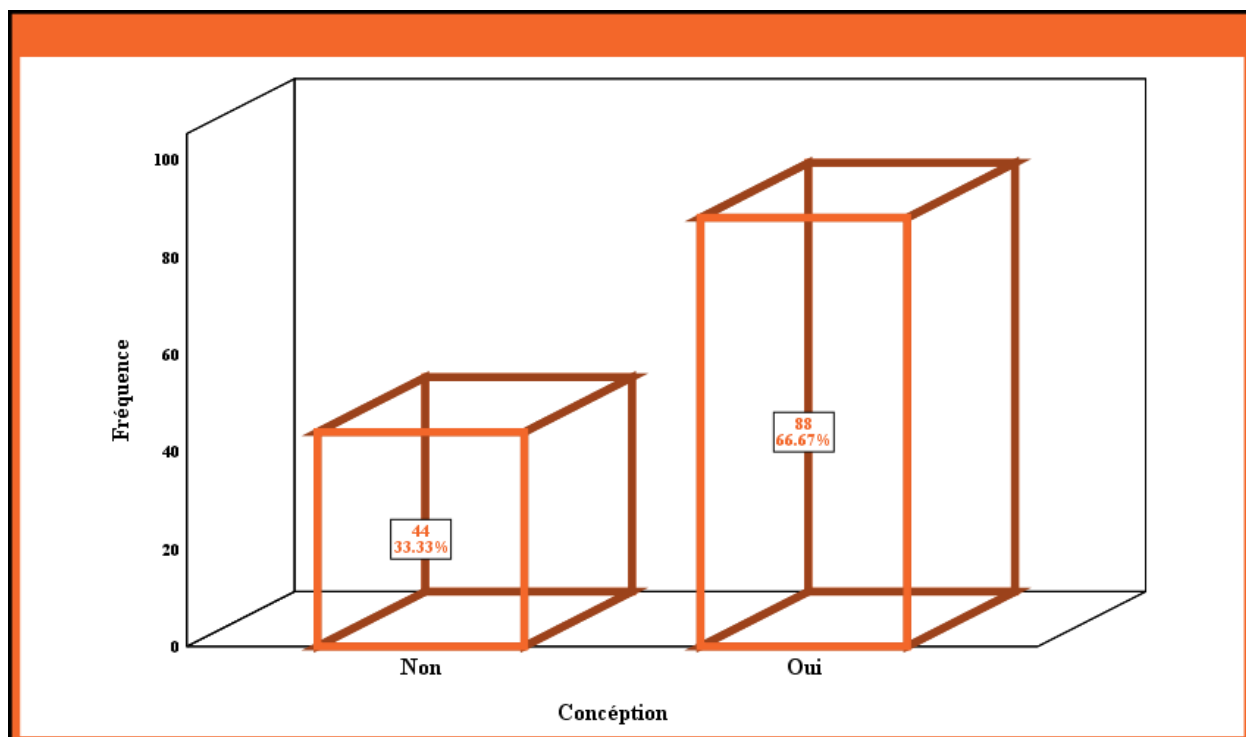
| État de la trompe siège de la GEU |                                          | TRT conservateur |               | Total |
|-----------------------------------|------------------------------------------|------------------|---------------|-------|
|                                   |                                          | TRT médical      | Salpingotomie |       |
| Obstruction                       | Effectif                                 | 6                | 4             | 10    |
|                                   | % dans État de la trompe siège de la GEU | 60%              | 40%           | 100%  |
|                                   | % dans TRT conservateur                  | 7.6%             | 25%           | 10.5% |
|                                   | % du total                               | 6.3%             | 4.2%          | 10.5% |
| Mauvaise perméabilité             | Effectif                                 | 14               | 8             | 22    |
|                                   | % dans État de la trompe siège de la GEU | 63.6%            | 36.4%         | 100%  |
|                                   | % dans TRT conservateur                  | 17.7%            | 50.0%         | 23.2% |
|                                   | % du total                               | 14.7%            | 8.4%          | 23.2% |
| Bonne perméabilité                | Effectif                                 | 59               | 4             | 63    |
|                                   | % dans État de la trompe siège de la GEU | 93.7%            | 6.3%          | 100%  |
|                                   | % dans TRT conservateur                  | 74.7%            | 25.0%         | 66.3% |
|                                   | % du total                               | 62.1%            | 4.2%          | 66.3% |

### **I.5.2. Le taux de conception :**

L'évaluation de la conception après TRT de la grossesse extra-utérine a montré que 66,7% (n=88) des patientes ont pu concevoir de façon spontanée dans l'année qui a suivi leurs GEU et que 33,3% des patientes (n=44) n'ont pas pu débiter spontanément une nouvelle grossesse. On note également que 58,3% (n=77) ont eu une GIU et 41,7% (n=55) n'ont pas eu une GIU.

**Tableau 35:répartition des patientes selon la survenue d'une conception.**

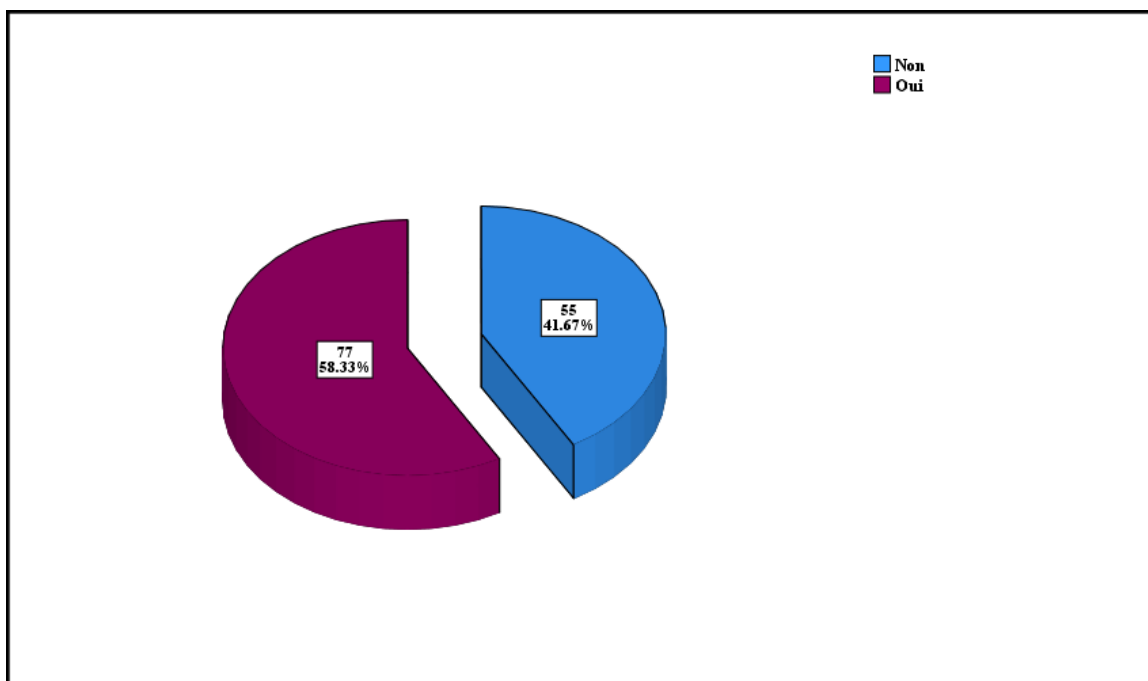
| Survenue d'une conception | Fréquence | Pourcentage (%) |
|---------------------------|-----------|-----------------|
| Non                       | 44        | 33.3            |
| Oui                       | 88        | 66.7            |
| Total                     | 132       | 100             |



**Figure 66:** Répartition des patientes selon la survenue d'une conception.

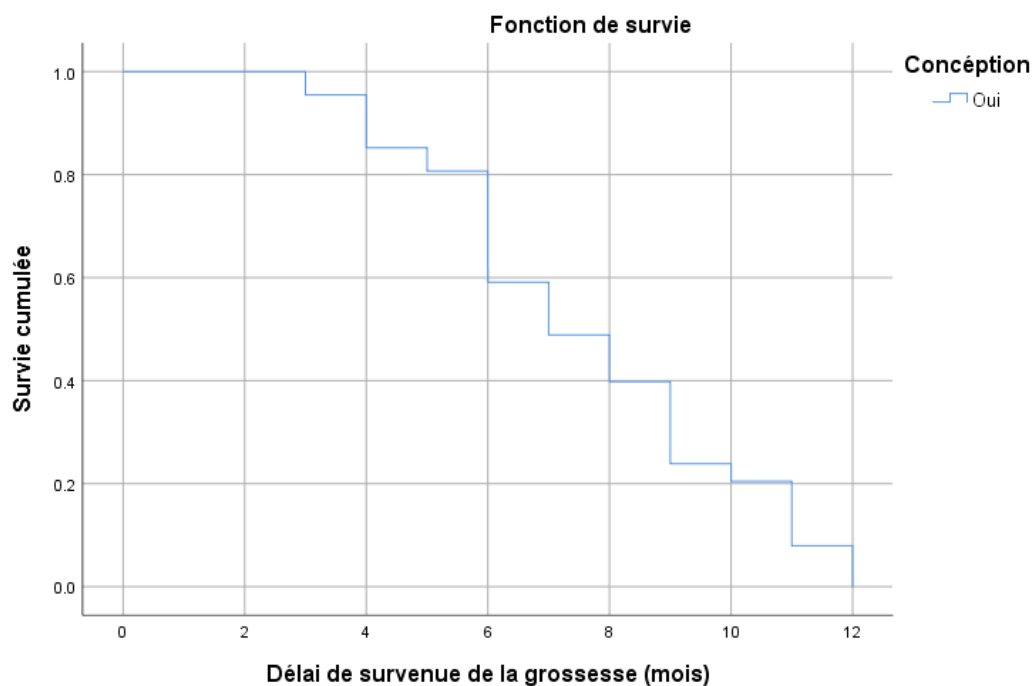
**Tableau 36:** Répartition des patientes selon la survenue d'une grossesse intra-utérine.

| Grossesse intra-utérine | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-------------------------|-----------|-----------------|
| Non                     | 55        | 41.7            |
| Oui                     | 77        | 58.3            |
| Total                   | 132       | 100             |



**Figure 67:** Répartition des patientes selon la survenue d'une grossesse intra-utérine.

### **I.5.3. Le délai de survenue d'une conception :**



**Figure 68:** Courbe de survie qui représente l'incidence cumulée de la conception après une grossesse extra-utérine.

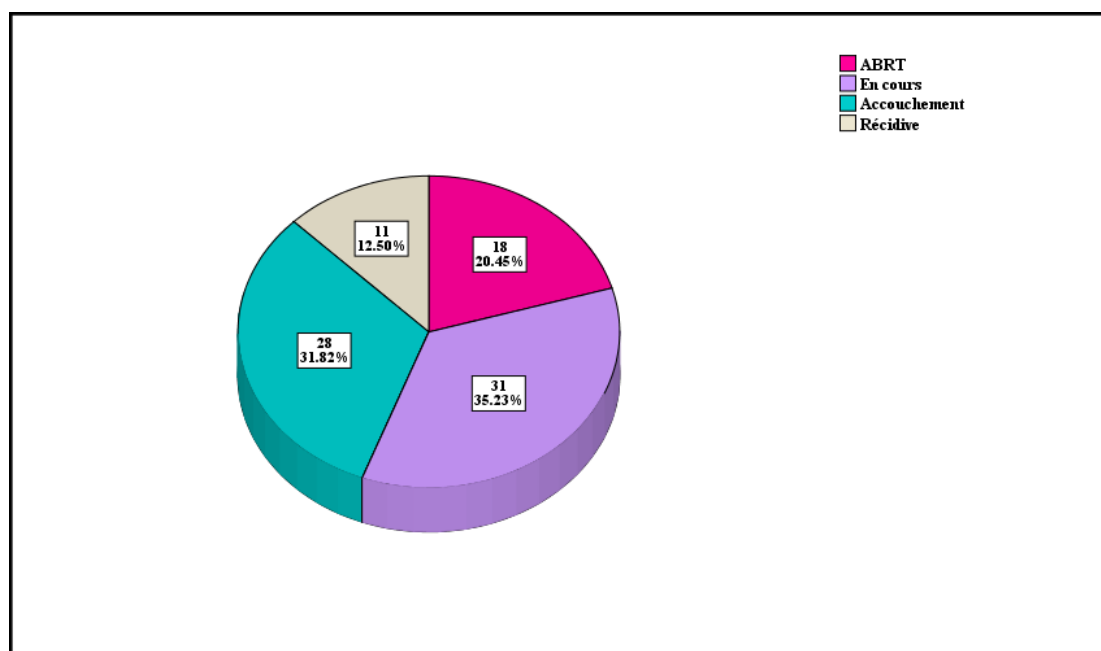
**Tableau 37: Moyennes et médianes pour le délai de conception.**

| Estimation | Moyenne         |                                |                  | Estimation | Médiane         |                                |                  |
|------------|-----------------|--------------------------------|------------------|------------|-----------------|--------------------------------|------------------|
|            | Erreur standard | Intervalle de confiance à 95 % |                  |            | Erreur standard | Intervalle de confiance à 95 % |                  |
|            |                 | Borne inférieure               | Borne supérieure |            |                 | Borne inférieure               | Borne supérieure |
| 7,614      | 0,277           | 7,070                          | 8,157            | 7,000      | 0,552           | 5,919                          | 8,081            |

L'analyse du délai de conception selon la courbe de survie a montré que le délai moyen de conception était de 7,614mois avec un IC à 95% entre (7,070-8,157) et une médiane de 7,00 mois avec un IC à 95% entre (5,919-8,081).

#### **I.5.4. L'issue de la grossesse :**

L'analyse des résultats des patientes ayant conçu selon l'issue de la grossesse a montré que 31,82% (n=28) des patientes ont accouché à terme que ce soit par voie basse ou par voie haute, 35,23% (n=31) ont des grossesse intra-utérines qui sont en cours d'évolution, 20,45%(n=18) ont eu des avortement et 12,50%(n=11) ont eu une récurrence d'une GEU.

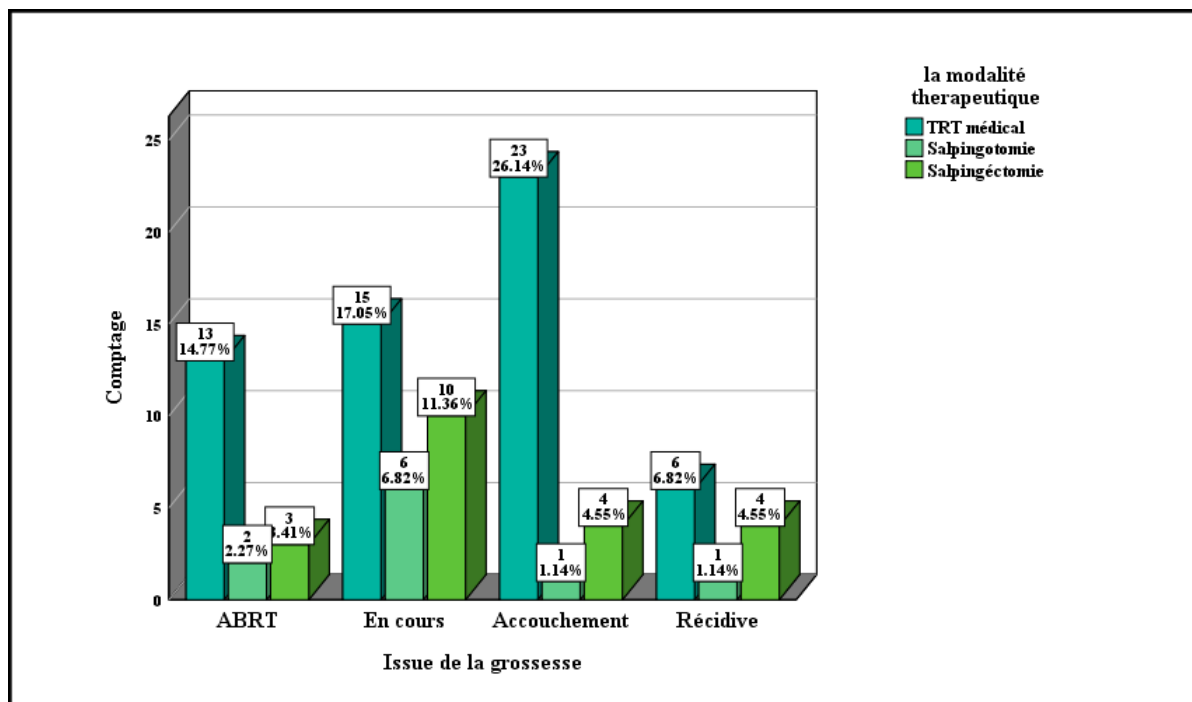


**Figure 69: répartition des patientes selon l'issue de la grossesse.**

L'analyse de l'issue de la grossesse selon la modalité thérapeutique ne trouve pas de différence statistiquement significative entre les trois modalités thérapeutiques ( $p=0,157$ , test de Khi deux).

**Tableau 38: Issue de la grossesse selon la modalité thérapeutique.**

| Issue de la grossesse |                                  | La modalité thérapeutique |               |                | Total |
|-----------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------|----------------|-------|
|                       |                                  | TRT médical               | Salpingotomie | Salpingectomie |       |
| Avortement            | Effectif                         | 13                        | 2             | 3              | 18    |
|                       | % dans Issue de la grossesse     | 72.2%                     | 11.1%         | 16.7%          | 100%  |
|                       | % dans la modalité thérapeutique | 22.8%                     | 20%           | 14.3%          | 20.5% |
|                       | % du total                       | 14.8%                     | 2.3%          | 3.4%           | 20.5% |
| En cours              | Effectif                         | 15                        | 6             | 10             | 31    |
|                       | % dans Issue de la grossesse     | 48.4%                     | 19.4%         | 32.3%          | 100%  |
|                       | % dans la modalité thérapeutique | 26.3%                     | 60.0%         | 47.6%          | 35.2% |
|                       | % du total                       | 17%                       | 6.8%          | 11.4%          | 35.2% |
| Accouchement          | Effectif                         | 23                        | 1             | 4              | 28    |
|                       | % dans Issue de la grossesse     | 82.1%                     | 3.6%          | 14.3%          | 100%  |
|                       | % dans la modalité thérapeutique | 40.4%                     | 10.0%         | 19.0%          | 31.8% |
|                       | % du total                       | 26.1%                     | 1.1%          | 4.5%           | 31.8% |
| Récidive              | Effectif                         | 6                         | 1             | 4              | 11    |
|                       | % dans Issue de la grossesse     | 54.5%                     | 9.1%          | 36.4%          | 100%  |
|                       | % dans la modalité thérapeutique | 10.5%                     | 10.0%         | 19.0%          | 12.5% |
|                       | % du total                       | 6.8%                      | 1.1%          | 4.5%           | 12.5% |



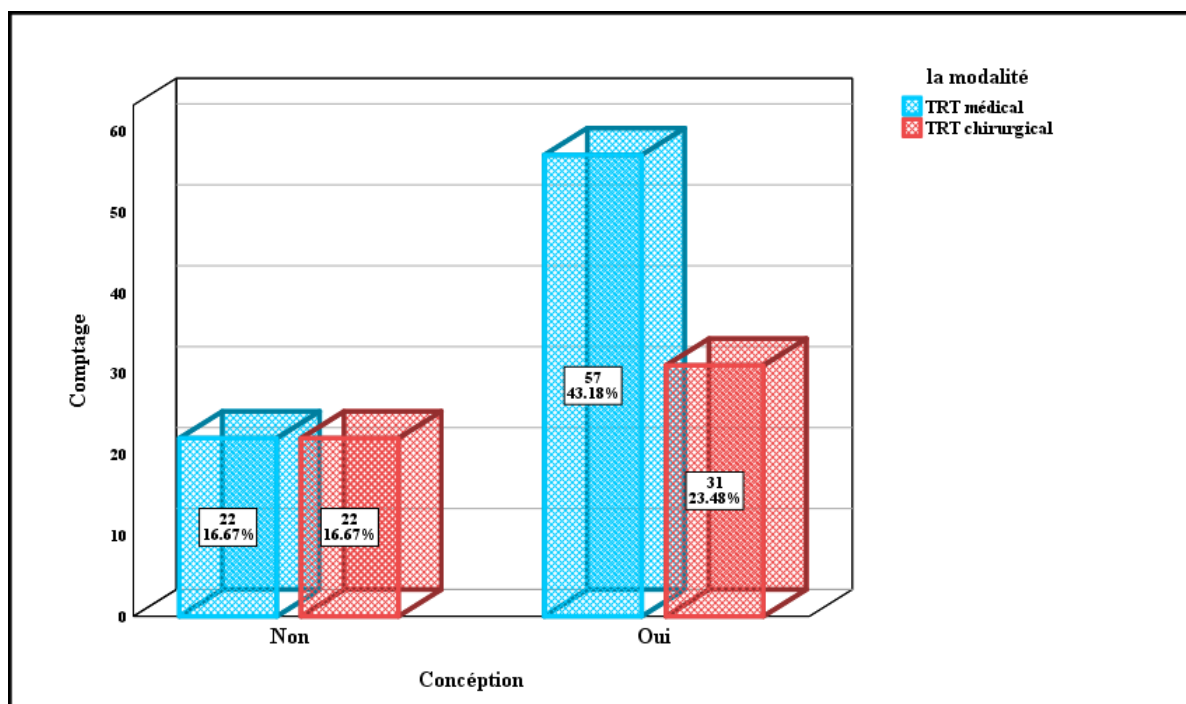
**Figure 70:** Issue de la grossesse selon la modalité thérapeutique.

### **I.5.5. Taux de Conception selon la modalité thérapeutique :**

L'évaluation du taux conception selon la modalité thérapeutique a montré que les taux de conception chez les patientes traitées médicalement et chirurgicalement étaient respectivement de 72,2 %(n=57) et 58,5%(n=31). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux modalités thérapeutiques en termes de conception ( $p=0,103$ , test Khi-deux), de même l'évaluation du taux de conception en précisant le type de chirurgie pratiquée n'a pas révélé de différence statistiquement significative avec un taux de conception de 72,2%(n=57) dans le groupe de traitement médical, 62,5%(n=10) dans le groupe de traitement chirurgical par salpingotomie et 56,8%(n=21) dans le groupe de salpingectomie avec une  $p\text{-value}=0,243$ .( test Khi-deux).

**Tableau 39: Taux de conception selon la modalité thérapeutique.**

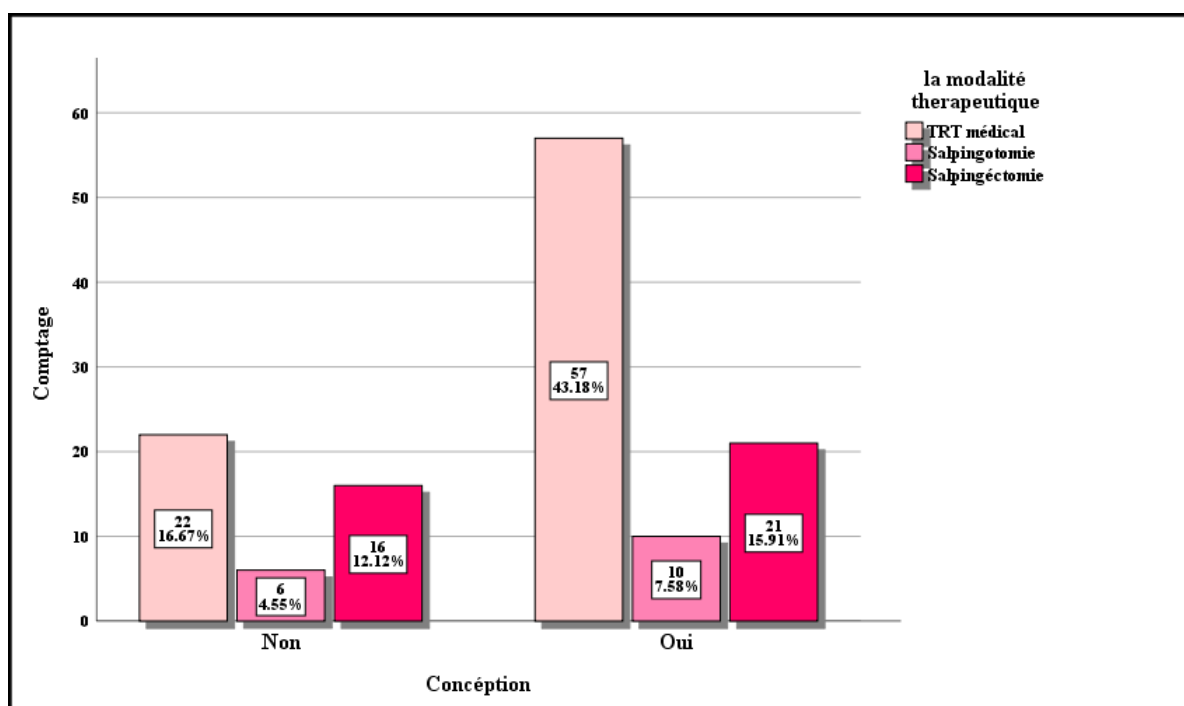
| La survenue d'une conception |                    | La modalité thérapeutique |                 | Total |
|------------------------------|--------------------|---------------------------|-----------------|-------|
|                              |                    | TRT médical               | TRT chirurgical |       |
| Non                          | Effectif           | 22                        | 22              | 44    |
|                              | % dans la modalité | 27.8%                     | 41.5%           | 33.3% |
|                              | % du total         | 16.7%                     | 16.7%           | 33.3% |
| Oui                          | Effectif           | 57                        | 31              | 88    |
|                              | % dans la modalité | 72.2%                     | 58.5%           | 66.7% |
|                              | % du total         | 43.2%                     | 23.5%           | 66.7% |



**Figure 71: Taux de conception selon la modalité thérapeutique.**

**Tableau 40:** Taux de conception selon la modalité thérapeutique.

| Survenue d'une conception |                                  | La modalité thérapeutique |               |                | Total |
|---------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------|----------------|-------|
|                           |                                  | TRT médical               | Salpingotomie | Salpingectomie |       |
| Non                       | Effectif                         | 22                        | 6             | 16             | 44    |
|                           | % dans la modalité thérapeutique | 27.8%                     | 37.5%         | 43.2%          | 33.3% |
|                           | % du total                       | 16.7%                     | 4.5%          | 12.1%          | 33.3% |
| Oui                       | Effectif                         | 57                        | 10            | 21             | 88    |
|                           | % dans la modalité thérapeutique | 72.2%                     | 62.5%         | 56.8%          | 66.7% |
|                           | % du total                       | 43.2%                     | 7.6%          | 15.9%          | 66.7% |



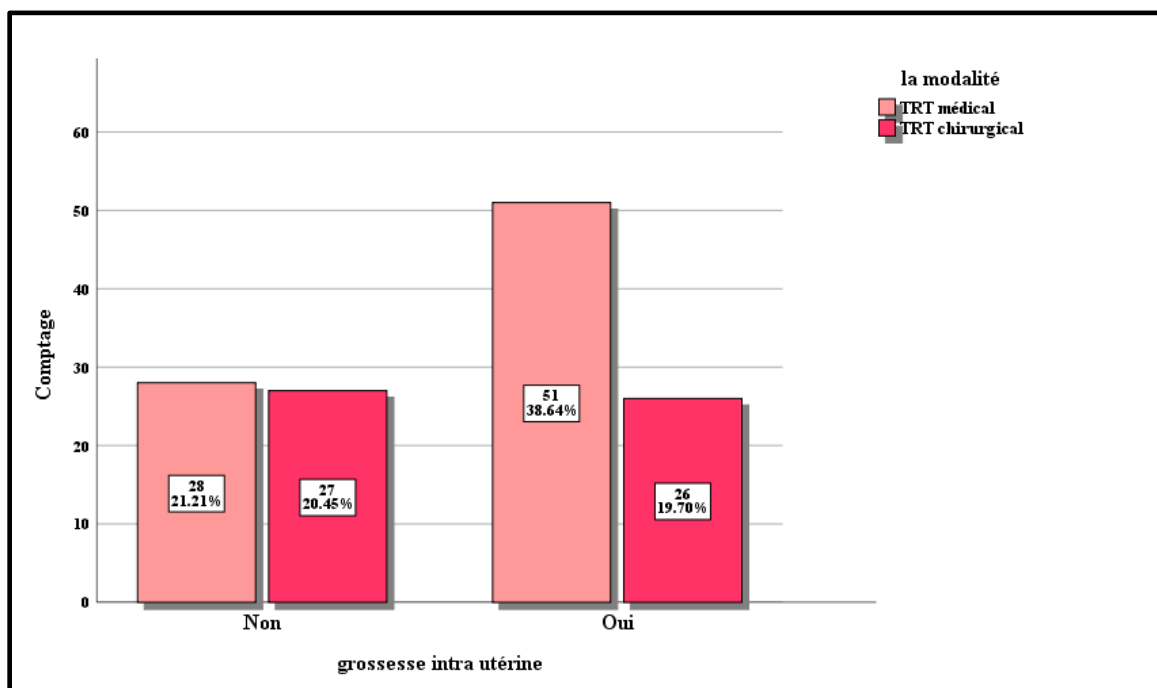
**Figure 72:** Taux de conception selon la modalité thérapeutique.

### **I.5.6. Taux de GIU selon la modalité thérapeutique :**

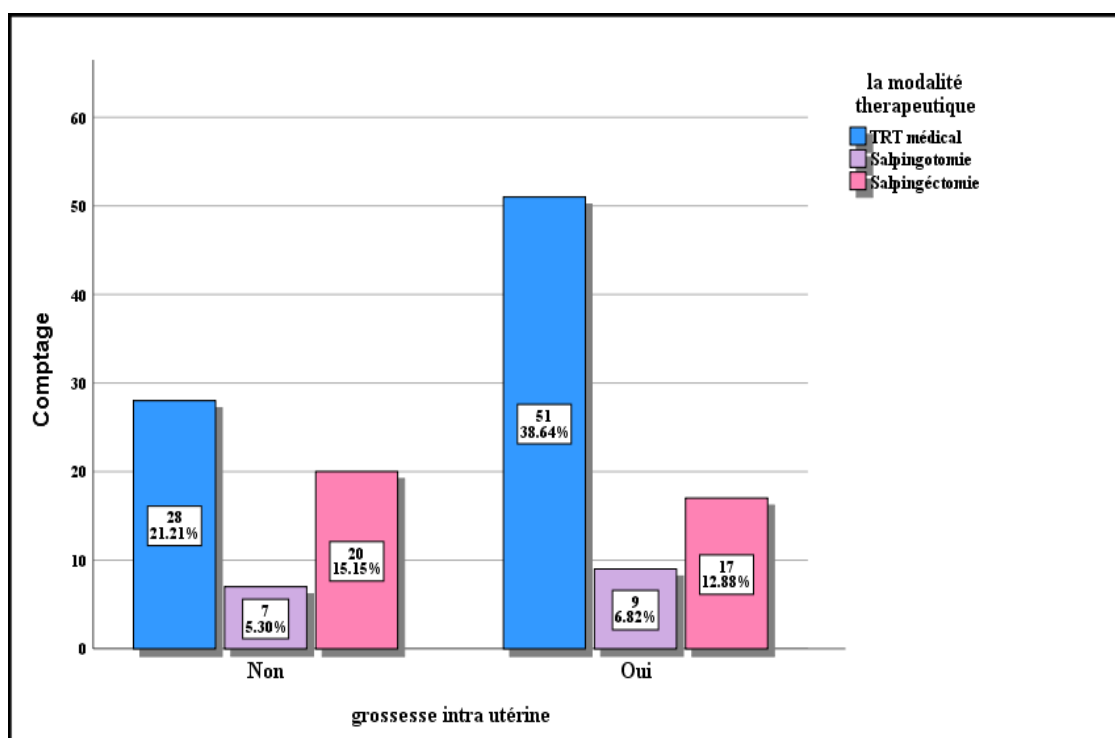
L'évaluation du taux de GIU selon la modalité thérapeutique qu'elle soit médicale ou chirurgicale a montré que 64,6% (n=51) ont eu une GIU dans le groupe du TRT médical et 49,1% (n=26) ont eu une GIU dans le groupe du TRT chirurgical, et aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée ( $p=0,077$ , test Khi-deux), de même l'évaluation du taux de GIU selon la modalité thérapeutique a révélé que 64,6%(n=51) des patientes ont eu une GIU dans le groupe de TRT médical au MTX, 56,3%(n=9) des patientes ont eu une GIU dans le groupe de patientes traitées par salpingotomie et 43,2%(n=16) dans le groupe de patientes traitées par salpingectomie et aucune différence statistiquement significative n'a été constatée ( $p=0,095$ , test Khi-deux).

**Tableau 41: Taux de GIU selon la modalité thérapeutique.**

| Grossesse intra utérine |                                | La modalité |                 | Total |
|-------------------------|--------------------------------|-------------|-----------------|-------|
|                         |                                | TRT médical | TRT chirurgical |       |
| Non                     | Effectif                       | 28          | 27              | 55    |
|                         | % dans grossesse intra utérine | 50.9%       | 49.1%           | 100%  |
|                         | % dans la modalité             | 35.4%       | 50.9%           | 41.7% |
|                         | % du total                     | 21.2%       | 20.5%           | 41.7% |
| Oui                     | Effectif                       | 51          | 26              | 77    |
|                         | % dans grossesse intra utérine | 66.2%       | 33.8%           | 100%  |
|                         | % dans la modalité             | 64.6%       | 49.1%           | 58.3% |
|                         | % du total                     | 38.6%       | 19.7%           | 58.3% |



**Figure 73:** Taux de GIU selon la modalité thérapeutique.



**Figure 74:** Taux de GIU selon la modalité thérapeutique.

**Tableau 42: Taux de GIU selon la modalité thérapeutique.**

| Grossesse intra utérine |                                  | La modalité thérapeutique |               |                | Total |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------|----------------|-------|
|                         |                                  | TRT médical               | Salpingotomie | Salpingectomie |       |
| Non                     | Effectif                         | 28                        | 7             | 20             | 55    |
|                         | % dans grossesse intra utérine   | 50.9%                     | 12.7%         | 36.4%          | 100%  |
|                         | % dans la modalité thérapeutique | 35.4%                     | 43.8%         | 54.1%          | 41.7% |
|                         | % du total                       | 21.2%                     | 5.3%          | 15.2%          | 41.7% |
| Oui                     | Effectif                         | 51                        | 9             | 17             | 77    |
|                         | % dans grossesse intra utérine   | 66.2%                     | 11.7%         | 22.1%          | 100%  |
|                         | % dans la modalité thérapeutique | 64.6%                     | 56.3%         | 45.9%          | 58.3% |
|                         | % du total                       | 38.6%                     | 6.8%          | 12.9%          | 58.3% |

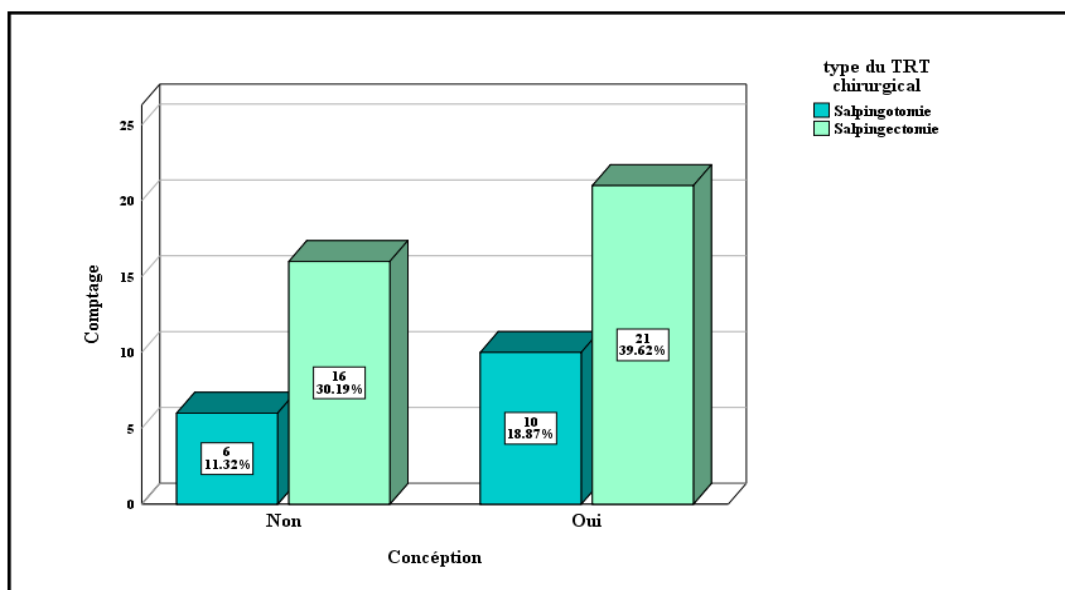
#### **I.5.6.1. Salpingotomie versus salpingectomie :**

Le taux d'une nouvelle grossesse est de 56,8% (n=21) chez les patientes ayant subi une salpingectomie et de 62,5% (n=10) chez les patientes ayant subi une salpingotomie. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes du traitement chirurgical en termes de survenue d'une nouvelle grossesse (p=0,697, test Khi-deux), de même le taux de GIU est de 45.9% (n=17) chez les patientes ayant subi une salpingectomie et de 56.3% (n=9) chez les patientes ayant subi une salpingotomie, aucune différence

statistiquement significative entre les deux groupes du traitement chirurgical n'a été retrouvée ( $p=0,491$ , test Khi-deux).

**Tableau 43: Taux de conception selon le type du traitement chirurgical.**

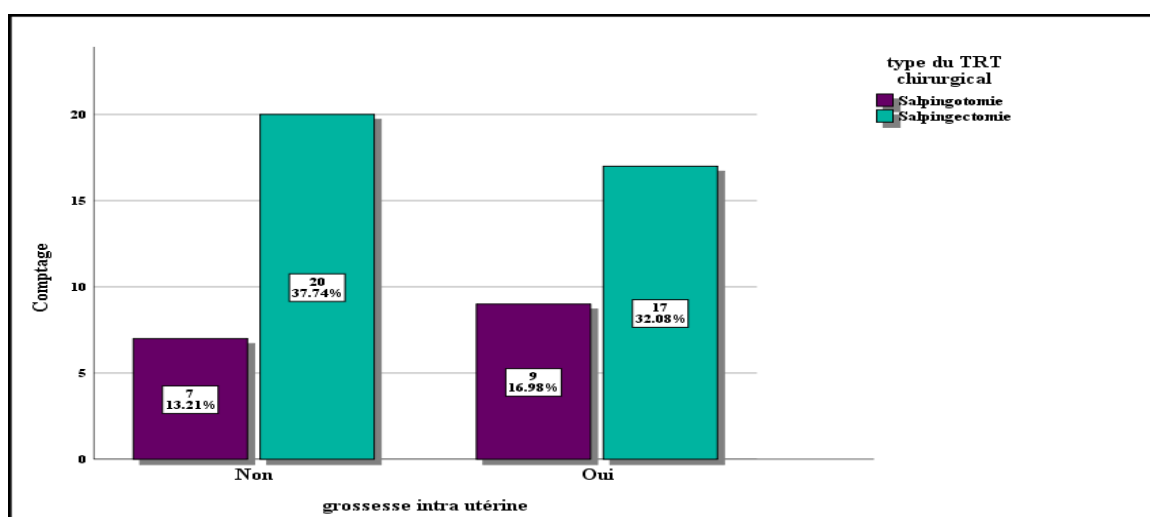
| Conception |                                       | Type du traitement chirurgical |                | Total |
|------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------|-------|
|            |                                       | Salpingotomie                  | Salpingectomie |       |
| Non        | Effectif                              | 6                              | 16             | 22    |
|            | % dans Conception                     | 27.3%                          | 72.7%          | 100%  |
|            | % dans type du traitement chirurgical | 37.5%                          | 43.2%          | 41.5% |
|            | % du total                            | 11.3%                          | 30.2%          | 41.5% |
| Oui        | Effectif                              | 10                             | 21             | 31    |
|            | % dans Conception                     | 32.3%                          | 67.7%          | 100%  |
|            | % dans type du traitement chirurgical | 62.5%                          | 56.8%          | 58.5% |
|            | % du total                            | 18.9%                          | 39.6%          | 58.5% |



**Figure 75: Taux de conception selon le type du traitement chirurgical.**

**Tableau 44: Taux de GIU selon le type du traitement chirurgical.**

| Grossesse intra utérine |                                       | Type du traitement chirurgical |                | Total |
|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------|-------|
|                         |                                       | Salpingotomie                  | Salpingectomie |       |
| Non                     | Effectif                              | 7                              | 20             | 27    |
|                         | % dans grossesse intra utérine        | 25.9%                          | 74.1%          | 100%  |
|                         | % dans type du TRT chirurgical        | 43.8%                          | 54.1%          | 50.9% |
|                         | % du total                            | 13.2%                          | 37.7%          | 50.9% |
| Oui                     | Effectif                              | 9                              | 17             | 26    |
|                         | % dans grossesse intra utérine        | 34.6%                          | 65.4%          | 100%  |
|                         | % dans type du traitement chirurgical | 56.3%                          | 45.9%          | 49.1% |
|                         | % du total                            | 17.0%                          | 32.1%          | 49.1% |



**Figure 76: Taux de GIU selon le type du traitement chirurgical.**

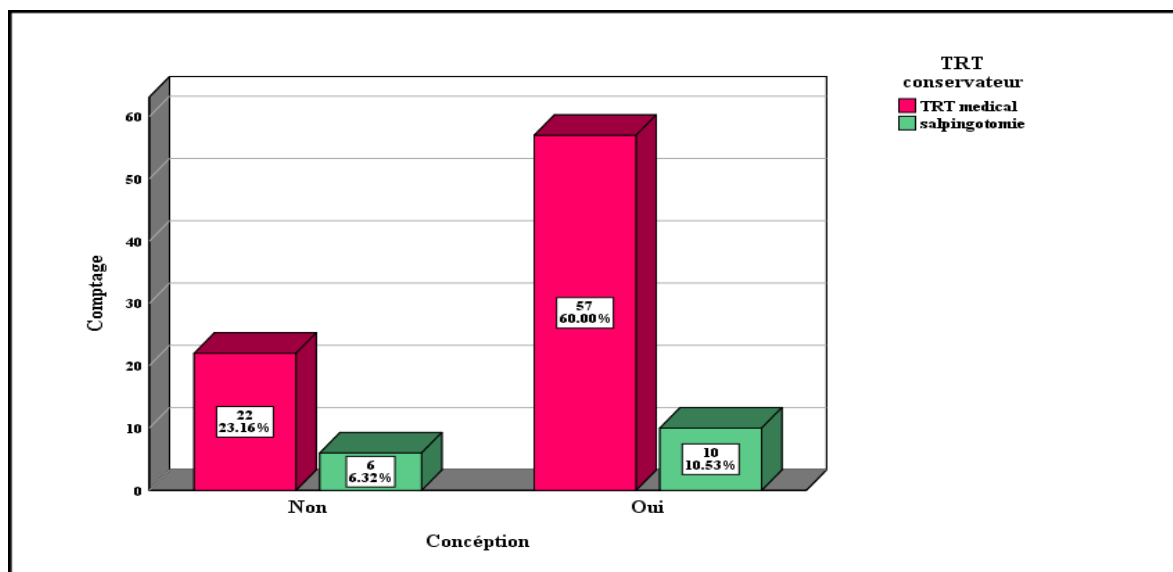
### **I.5.6.2. Traitement médical au méthotrexate versus salpingotomie :**

Concernant les traitements conservateurs, nos résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative en termes de fertilité ultérieure et de taux de conception, entre traitement médical au MTX ou chirurgical type salpingotomie avec un taux de conception de 72,2%(n=57) après traitement médical et de 62,5% (n=10) après salpingotomie (p-value=0,440, test Khi-deux). Ces résultats ont été observés chez des patientes présentant ou non des facteurs de risque d'infertilité.

De même l'évaluation du taux de GIU après grossesse extra-utérine n'a pas identifié de différence statistiquement significative entre les deux modalités thérapeutiques avec un taux de GIU de 64,6% (n=51) dans le groupe de TRT médical et 56,3%(n=9) dans le groupe de patientes traitées par salpingotomie, avec une p=0,530 (test Khi-deux).

**Tableau 45: Taux de conception selon le type du traitement conservateur.**

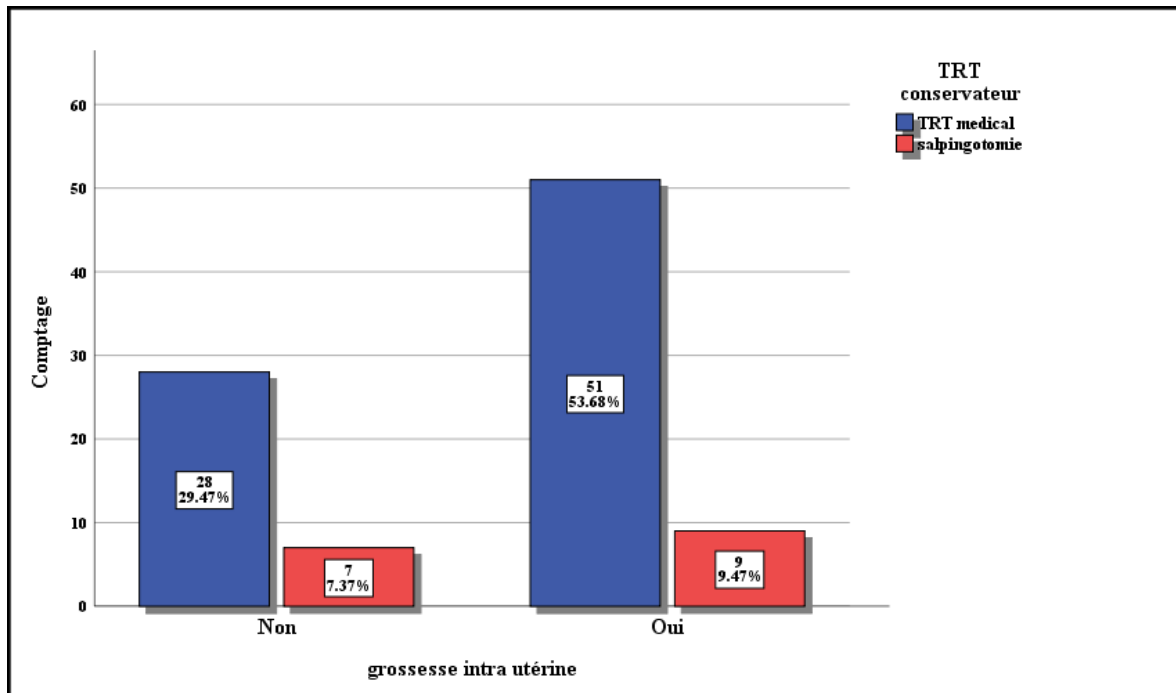
| Conception |                                | Traitement conservateur |               | Total |
|------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|-------|
|            |                                | Traitement médical      | Salpingotomie |       |
| Non        | Effectif                       | 22                      | 6             | 28    |
|            | % dans Conception              | 78.6%                   | 21.4%         | 100%  |
|            | % dans traitement conservateur | 27.8%                   | 37.5%         | 29.5% |
|            | % du total                     | 23.2%                   | 6.3%          | 29.5% |
| Oui        | Effectif                       | 57                      | 10            | 67    |
|            | % dans Conception              | 85.1%                   | 14.9%         | 100%  |
|            | % dans traitement conservateur | 72.2%                   | 62.5%         | 70.5% |
|            | % du total                     | 60.0%                   | 10.5%         | 70.5% |



**Figure 77:** Taux de conception selon le type du traitement conservateur.

**Tableau 46:** Taux de GIU selon le type du traitement conservateur.

| Grossesse intra utérine |                                | Traitement conservateur |               | Total |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|-------|
|                         |                                | Traitement médical      | Salpingotomie |       |
| Non                     | Effectif                       | 28                      | 7             | 35    |
|                         | % dans grossesse intra utérine | 80.0%                   | 20.0%         | 100%  |
|                         | % dans traitement conservateur | 35.4%                   | 43.8%         | 36.8% |
|                         | % du total                     | 29.5%                   | 7.4%          | 36.8% |
| Oui                     | Effectif                       | 51                      | 9             | 60    |
|                         | % dans grossesse intra utérine | 85.0%                   | 15.0%         | 100%  |
|                         | % dans traitement conservateur | 64.6%                   | 56.3%         | 63.2% |
|                         | % du total                     | 53.7%                   | 9.5%          | 63.2% |



**Figure 78: Taux de GIU selon le type du traitement conservateur.**

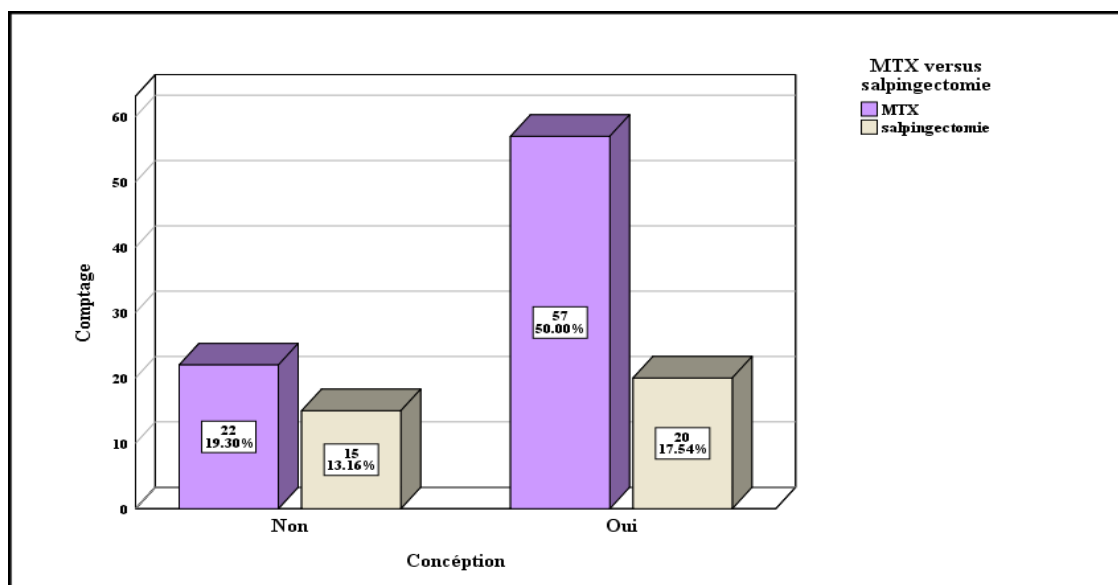
### **I.5.6.3. Traitement médical versus salpingectomie :**

Pas de différence statistiquement significative entre les taux de fertilité des patientes ayant subi un traitement médical par MTX et chirurgical par salpingectomie pour une grossesse extra-utérine, le taux de conception était de 72,2 % (n= 57) dans le groupe du TRT médical et 57,1 %(n=20) dans le groupe de patientes traitées par salpingectomie et une  $p = 0,114$ (test Khi-deux).

Le taux de GIU était de 64.6% %(n=51) dans le groupe du TRT médical et 45.7%(n=16) dans le groupe de patientes traitées par salpingectomie et aucune différence statistiquement significative n'a été observée ( $p = 0,059$ , test Khi-deux).

**Tableau 47: Taux de conception selon le traitement pratiqué (TRT médical versus salpingectomie).**

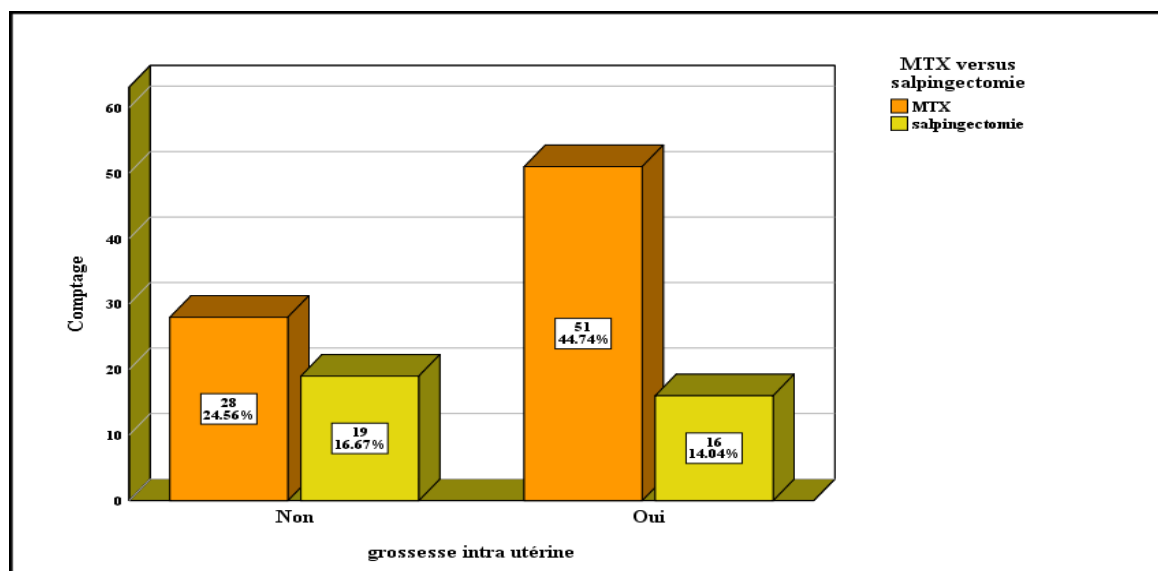
| Conception |                                  | MTX versus salpingectomie |                | Total |
|------------|----------------------------------|---------------------------|----------------|-------|
|            |                                  | MTX                       | Salpingectomie |       |
| Non        | Effectif                         | 22                        | 15             | 37    |
|            | % dans Conception                | 59.5%                     | 40.5%          | 100%  |
|            | % dans MTX versus salpingectomie | 27.8%                     | 42.9%          | 32.5% |
|            | % du total                       | 19.3%                     | 13.2%          | 32.5% |
| Oui        | Effectif                         | 57                        | 20             | 77    |
|            | % dans Conception                | 74.0%                     | 26.0%          | 100%  |
|            | % dans MTX versus salpingectomie | 72.2%                     | 57.1%          | 67.5% |
|            | % du total                       | 50%                       | 17.5%          | 67.5% |



**Figure 79: Taux de conception selon le traitement pratiqué (traitement médical versus salpingectomie).**

**Tableau 48:** Taux de GIU selon le traitement pratiqué (traitement médical versus salpingectomie).

| Grossesse intra utérine |                                  | MTX versus salpingectomie |                | Total |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------|-------|
|                         |                                  | MTX                       | Salpingectomie |       |
| Non                     | Effectif                         | 28                        | 19             | 47    |
|                         | % dans grossesse intra utérine   | 59.6%                     | 40.4%          | 100%  |
|                         | % dans MTX versus salpingectomie | 35.4%                     | 54.3%          | 41.2% |
|                         | % du total                       | 24.6%                     | 16.7%          | 41.2% |
| Oui                     | Effectif                         | 51                        | 16             | 67    |
|                         | % dans grossesse intra utérine   | 76.1%                     | 23.9%          | 100%  |
|                         | % dans MTX versus salpingectomie | 64.6%                     | 45.7%          | 58.8% |
|                         | % du total                       | 44.7%                     | 14.0%          | 58.8% |



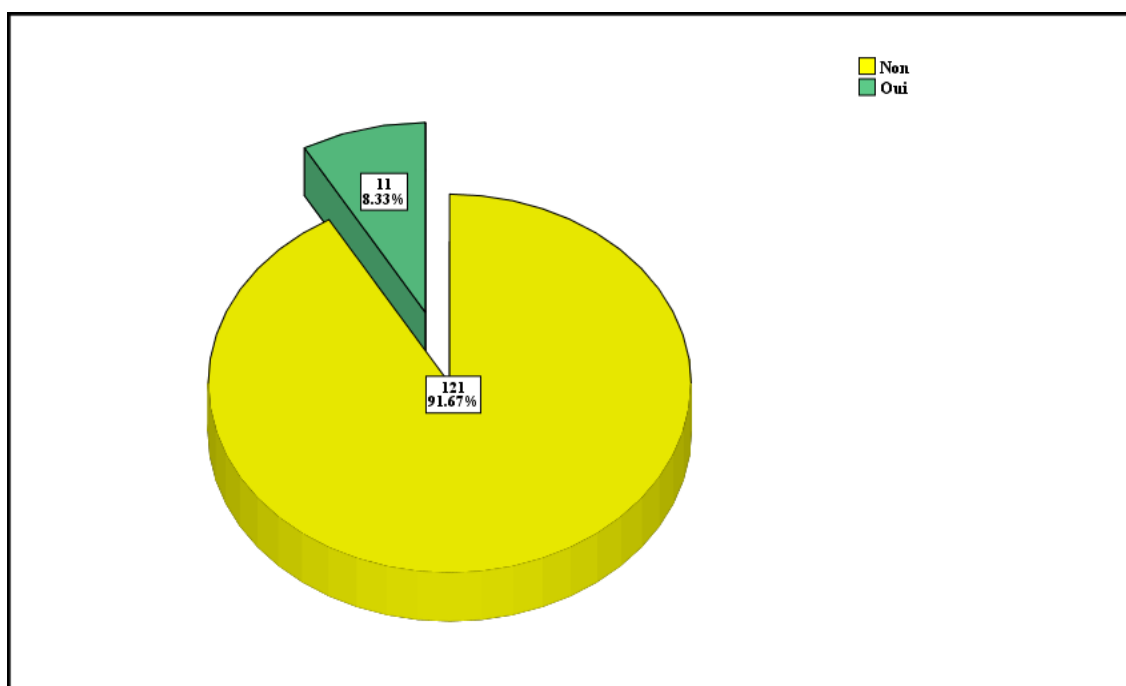
**Figure 80:** Taux de GIU selon le traitement pratiqué (traitement médical versus salpingectomie).

### **I.5.7. Taux de récurrence :**

La répartition des patientes selon le taux de récurrence a montré que 8,3% (n=11) des patientes ont eu une récurrence de la GEU.

**Tableau 49:** Répartition des patientes selon le taux de récurrence d'une GEU.

| Récurrence d'une GEU | Fréquence | Pourcentage (%) |
|----------------------|-----------|-----------------|
| Non                  | 121       | 91.7            |
| Oui                  | 11        | 8.3             |
| Total                | 132       | 100             |



**Figure 81:** Répartition des patientes selon le taux de récurrence d'une GEU.

**I.5.7.1. Taux de récurrence selon la modalité thérapeutique :**

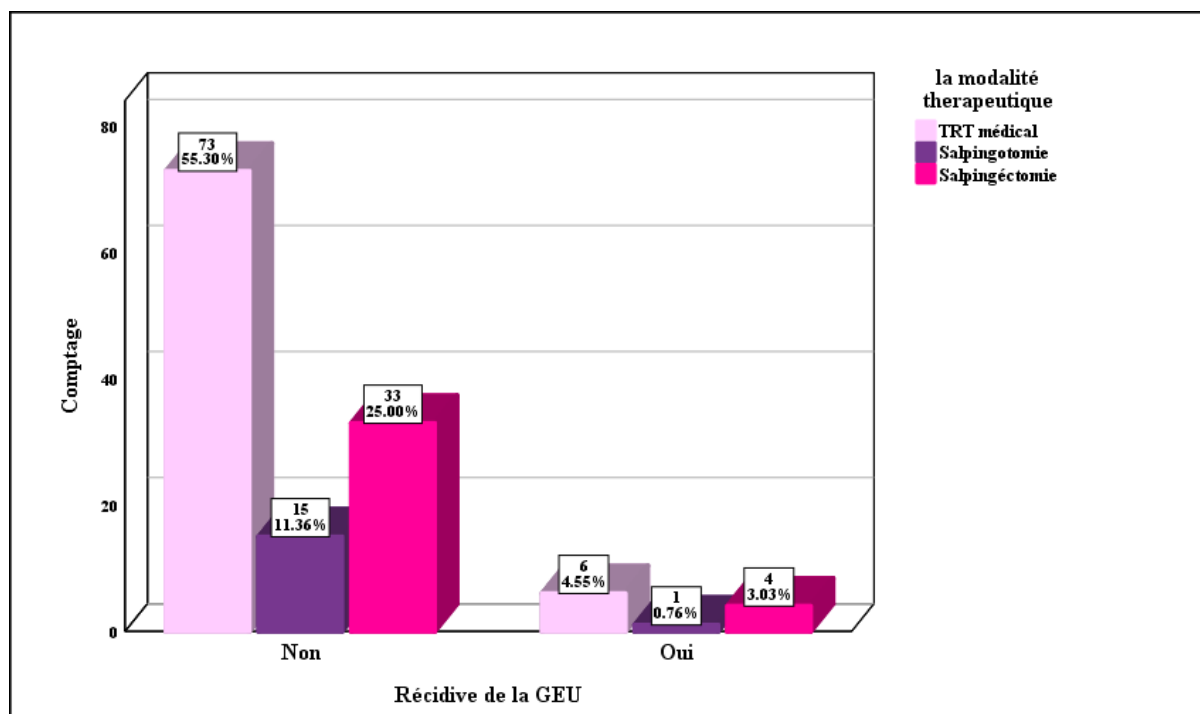
L'évaluation de la récurrence selon la modalité thérapeutique a montré que le taux de récurrence de GEU était 7,6%(n=6) après traitement médical, 10,8%(n=4) après salpingectomie et 6,3%(n=1) après salpingotomie, pas de différence statistiquement significative entre les différentes modalités thérapeutiques a été observée en termes de taux de récurrence ( $p=0,755$ , test exact de Fisher).

**Tableau 50: Taux de la récurrence d'une GEU selon la modalité thérapeutique.**

| Récurrence de la GEU |                             | La modalité thérapeutique |                 | Total |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|-------|
|                      |                             | TRT médical               | TRT chirurgical |       |
| Non                  | Effectif                    | 73                        | 48              | 121   |
|                      | % dans Récurrence de la GEU | 60.3%                     | 39.7%           | 100%  |
|                      | % dans la modalité          | 92.4%                     | 90.6%           | 91.7% |
|                      | % du total                  | 55.3%                     | 36.4%           | 91.7% |
| Oui                  | Effectif                    | 6                         | 5               | 11    |
|                      | % dans Récurrence de la GEU | 54.5%                     | 45.5%           | 100%  |
|                      | % dans la modalité          | 7.6%                      | 9.4%            | 8.3%  |
|                      | % du total                  | 4.5%                      | 3.8%            | 8.3%  |

**Tableau 51:** Taux de la récurrence d'une GEU selon la modalité thérapeutique.

| Récurrence de la GEU |                                  | La modalité thérapeutique |               |                | Total |
|----------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------|----------------|-------|
|                      |                                  | TRT médical               | Salpingotomie | Salpingectomie |       |
| Non                  | Effectif                         | 73                        | 15            | 33             | 121   |
|                      | % dans Récurrence de la GEU      | 60.3%                     | 12.4%         | 27.3%          | 100%  |
|                      | % dans la modalité thérapeutique | 92.4%                     | 93.8%         | 89.2%          | 91.7% |
|                      | % du total                       | 55.3%                     | 11.4%         | 25.0%          | 91.7% |
| Oui                  | Effectif                         | 6                         | 1             | 4              | 11    |
|                      | % dans Récurrence de la GEU      | 54.5%                     | 9.1%          | 36.4%          | 100%  |
|                      | % dans la modalité thérapeutique | 7.6%                      | 6.3%          | 10.8%          | 8.3%  |
|                      | % du total                       | 4.5%                      | 0.8%          | 3.0%           | 8.3%  |



**Figure 82:** Taux de la récurrence d'une GEU selon la modalité thérapeutique.

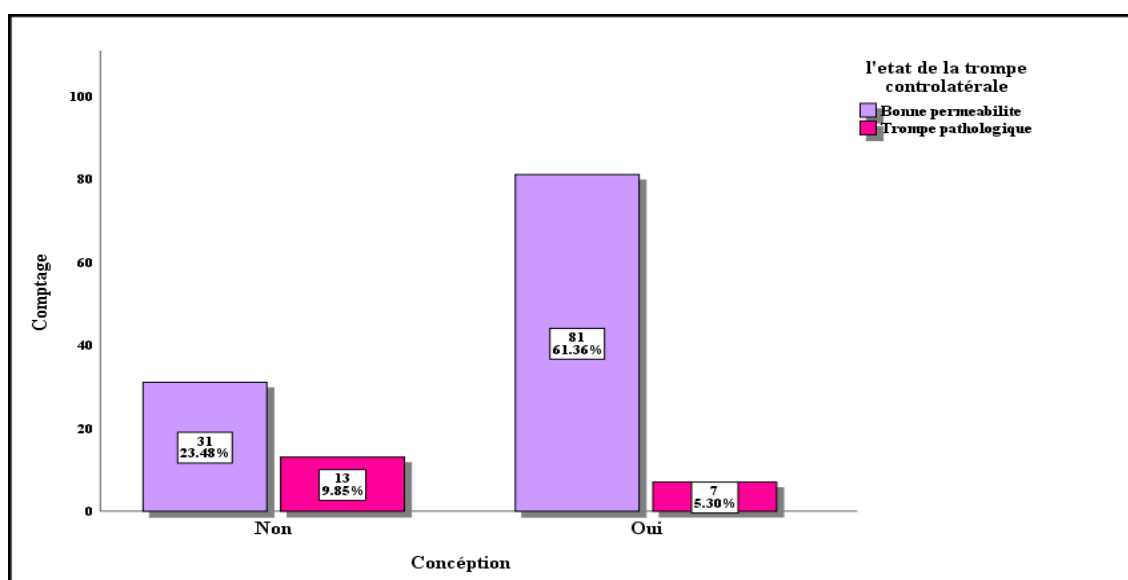
### I.5.8. Facteurs influençant la fertilité :

#### I.5.8.1. Etat de la trompe controlatérale :

L'évaluation de la conception selon l'état de la trompe controlatérale a montré qu'il y avait une relation statistiquement significative avec un taux de conception de 72.3% (n=81) dans le groupe de patientes ayant eu une bonne perméabilité tubaire contre 35.0%(n=7) dans le groupe de patientes ayant eu une trompe controlatérale pathologique avec une p-value=0,001 (test de Khi deux). L'OR est égal à 0,206 et l'IC à 95% entre [0,075-0,565].

**Tableau 52: Taux de conception selon l'état de la trompe controlatérale.**

| Conception |                                           | L'état de la trompe controlatérale |                     | Total |
|------------|-------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------|
|            |                                           | Bonne perméabilité                 | Trompe pathologique |       |
| Non        | Effectif                                  | 31                                 | 13                  | 44    |
|            | % dans Conception                         | 70.5%                              | 29.5%               | 100%  |
|            | % dans l'état de la trompe controlatérale | 27.7%                              | 65.0%               | 33.3% |
|            | % du total                                | 23.5%                              | 9.8%                | 33.3% |
| Oui        | Effectif                                  | 81                                 | 7                   | 88    |
|            | % dans Conception                         | 92.0%                              | 8.0%                | 100%  |
|            | % dans l'état de la trompe controlatérale | 72.3%                              | 35.0%               | 66.7% |
|            | % du total                                | 61.4%                              | 5.3%                | 66.7% |



**Figure 83: Taux de conception selon l'état de la trompe controlatérale.**

### I.5.8.2. Age :

Nos résultats ont montré un âge moyen de  $30,51 \pm 4,452$  ans dans le groupe de patientes ayant conçu et un âge moyen de  $33,05 \pm 4,513$  ans dans le groupe de patientes n'ayant pas conçu avec une p-value qui était à 0,003 (test de T de Student).

La comparaison du taux de conception selon la tranche d'âge a montré une prédominance de la conception dans la tranche d'âge de 25-30 ans (70,7%) et une relation statistiquement significative entre la tranche d'âge et le taux de conception (p-value=0,04, test de Khi deux).

**Tableau 53: Taux de conception selon l'âge des patientes.**

| Conception | N  | Age (année) |            |                         |
|------------|----|-------------|------------|-------------------------|
|            |    | Moyenne     | Écart type | Moyenne erreur standard |
| Non        | 44 | 33.05       | 4.513      | 0.680                   |
| Oui        | 88 | 30.51       | 4.452      | 0.475                   |

**Tableau 54: Les résultats du test de T de Student (taux de conception selon l'âge des patientes).**

| Age (année)                     | Sig. (Bilatéral) | Différence moyenne | Différence erreur standard | Intervalle de confiance de la différence à 95 % |           |
|---------------------------------|------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|-----------|
|                                 |                  |                    |                            | Inférieur                                       | Supérieur |
| Hypothèse de variances égales   | 0.003            | 2.534              | 0.826                      | 0.901                                           | 4.168     |
| Hypothèse de variances inégales | 0.003            | 2.534              | 0.830                      | 0.885                                           | 4.183     |

**Tableau 55: Taux de conception selon la tranche d'âge.**

| Conception |                         | La tranche d'âge |         |         |         |         | Total |
|------------|-------------------------|------------------|---------|---------|---------|---------|-------|
|            |                         | [20-25[          | [25-30[ | [30-35[ | [35-40[ | [40-45] |       |
| Non        | Effectif                | 0                | 12      | 15      | 13      | 4       | 44    |
|            | % dans Conception       | 0.0%             | 27.3%   | 34.1%   | 29.5%   | 9.1%    | 100%  |
|            | % dans La tranche d'âge | 0.0%             | 29.3%   | 30.0%   | 50.0%   | 57.1%   | 33.3% |
|            | % du total              | 0.0%             | 9.1%    | 11.4%   | 9.8%    | 3.0%    | 33.3% |
| Oui        | Effectif                | 8                | 29      | 35      | 13      | 3       | 88    |
|            | % dans Conception       | 9.1%             | 33.0%   | 39.8%   | 14.8%   | 3.4%    | 100%  |
|            | % dans La tranche d'âge | 100%             | 70.7%   | 70.0%   | 50.0%   | 42.9%   | 66.7% |
|            | % du total              | 6.1%             | 22.0%   | 26.5%   | 9.8%    | 2.3%    | 66.7% |

De même la comparaison du taux de GIU selon l'âge de la patiente a montré une relation statistiquement significative avec une p-value=0,025(test de T de Student) et âge moyen de 30,60±4,502 ans dans le groupe de patientes ayant eu une GIU contre un âge moyen de 32,42±4,597 ans dans le groupe de patientes qui n'ont pas eu une GIU.

**Tableau 56: Taux de GIU selon l'âge.**

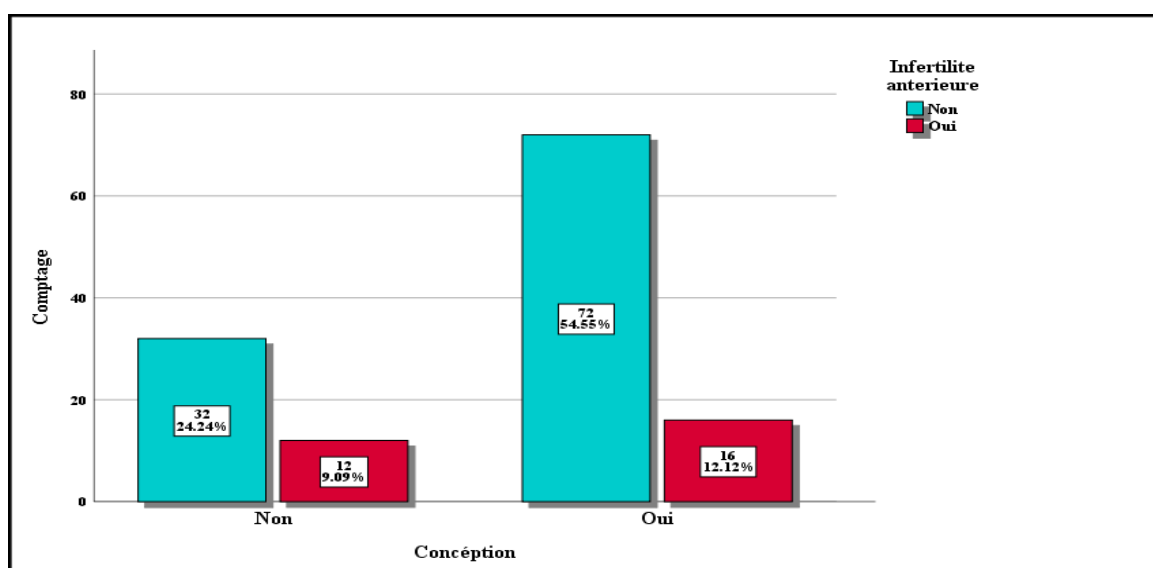
| Grossesse intra utérine | N  | Age (année) |            |                         |
|-------------------------|----|-------------|------------|-------------------------|
|                         |    | Moyenne     | Écart type | Moyenne erreur standard |
| Non                     | 55 | 32.42       | 4.597      | 0.620                   |
| Oui                     | 77 | 30.60       | 4.502      | 0.513                   |

### **I.5.8.3. Antécédents d'infertilité :**

L'évaluation de la conception selon les antécédents d'infertilité a montré qu'il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre les antécédents d'infertilité et la survenue d'une conception avec un taux de conception de 69,2%(n=72) dans le groupe de patientes sans antécédents d'infertilité et un taux de conception de 57,1%(n=16) chez les patientes avec des antécédents d'infertilité. La p-value était à 0,228(test de Khi deux).

**Tableau 57:** Taux de conception selon les antécédents d'infertilité.

| Conception |                               | Infertilité antérieure |       | Total  |
|------------|-------------------------------|------------------------|-------|--------|
|            |                               | Non                    | Oui   |        |
| Non        | Effectif                      | 32                     | 12    | 44     |
|            | % dans Conception             | 72.7%                  | 27.3% | 100%   |
|            | % dans Infertilité antérieure | 30.8%                  | 42.9% | 33.3%  |
|            | % du total                    | 24.2%                  | 9.1%  | 33.3%  |
| Oui        | Effectif                      | 72                     | 16    | 88     |
|            | % dans Conception             | 81.8%                  | 18.2% | 100.0% |
|            | % dans Infertilité antérieure | 69.2%                  | 57.1% | 66.7%  |
|            | % du total                    | 54.5%                  | 12.1% | 66.7%  |



**Figure 84:** Taux de conception selon les antécédents d'infertilité.

#### **I.5.8.4. Age gestationnel :**

Une relation statistiquement significative était entre l'âge gestationnel de la grossesse extra-utérine et la survenue d'une conception dont 82,6%(n=71) des patientes qui ont conçu ont eu un âge gestationnel entre [5SA-7SA [, contre 17,4% qui ont conçu ont eu un âge gestationnel au-delà de 7SA, la p-value était à 0,002.

**Tableau 58: Taux de conception selon l'âge gestationnel.**

| Conception | Effectif (N) | L'âge gestationnel (jr) |            |                         |
|------------|--------------|-------------------------|------------|-------------------------|
|            |              | Moyenne                 | Écart type | Moyenne erreur standard |
| Non        | 42           | 47.07                   | 8.047      | 1.242                   |
| Oui        | 86           | 43.85                   | 6.028      | 0.650                   |

**Tableau 59: Résultat du test de T de Student (taux de conception selon l'âge gestationnel).**

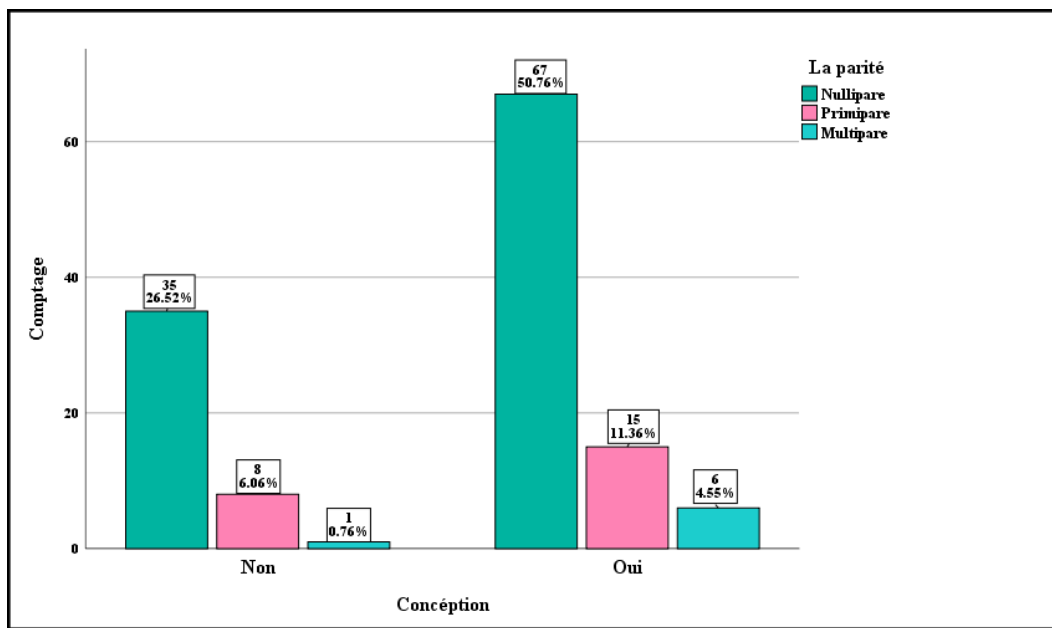
| L'âge gestationnel (jr)         | Sig. (Bilatéral) | Différence moyenne | Différence erreur standard | Intervalle de confiance de la différence à 95 % |           |
|---------------------------------|------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|-----------|
|                                 |                  |                    |                            | Inférieur                                       | Supérieur |
| Hypothèse de variances égales   | 0.012            | 3.223              | 1.271                      | 0.707                                           | 5.738     |
| Hypothèse de variances inégales | 0.025            | 3.223              | 1.402                      | 0.423                                           | 6.022     |

#### **I.5.8.5. La parité :**

L'analyse du taux de conception selon la parité n'a révélé aucune relation statistiquement significative entre la parité et la survenue d'une conception dans notre population d'étude, avec un taux de conception de **65,7%** chez les nullipares, de **65,2%** chez les primipares et **85,7%** chez les multipares et dont la p-value=**0,462**.

**Tableau 60: Taux de conception selon la parité.**

| Conception |                   | La parité |           |           | Total |
|------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
|            |                   | Nullipare | Primipare | Multipare |       |
| Non        | Effectif          | 35        | 8         | 1         | 44    |
|            | % dans Conception | 79.5%     | 18.2%     | 2.3%      | 100%  |
|            | % dans La parité  | 34.3%     | 34.8%     | 14.3%     | 33.3% |
|            | % du total        | 26.5%     | 6.1%      | 0.8%      | 33.3% |
| Oui        | Effectif          | 67        | 15        | 6         | 88    |
|            | % dans Conception | 76.1%     | 17.0%     | 6.8%      | 100%  |
|            | % dans La parité  | 65.7%     | 65.2%     | 85.7%     | 66.7% |
|            | % du total        | 50.8%     | 11.4%     | 4.5%      | 66.7% |



**Figure 85: Taux de conception selon la parité.**

#### **I.5.8.6. L'analyse de la régression logistique binaire :**

L'analyse de régression logistique binaire a montré effectivement que l'état de la trompe controlatérale, l'âge de la patiente et l'âge gestationnel sont des facteurs majeurs qui influencent d'une façon significative la survenue de conception. Tandis que les autres facteurs intégrés dans le modèle n'ont pas montré d'effet significatif.

Dans l'analyse de régression logistique binaires on a trouvé que l'état de la trompe controlatérale influence significativement la survenue d'une conception dont la p-value = **0,003**, **OR** = 5,332, IC à 95% (1,760-16,151), l'âge influence négativement et d'une façon significative avec une p-value=**0,008**, **OR**= 0,882, IC à 95% (0,804-0,968), de même l'âge gestationnel influence négativement et d'une façon significative la survenue d'une conception avec une p-value = **0,013**, **OR** = 0,926 et IC à 95% (0,871-0,984).

**Tableau 61: Variables de l'équation du modèle de la régression logistique binaire.**

| Les différents facteurs influençant la conception | B      | E.S   | Wald  | ddl | Sig.         | Exp(B)  | Intervalle de confiance 95% pour EXP(B) |           |
|---------------------------------------------------|--------|-------|-------|-----|--------------|---------|-----------------------------------------|-----------|
|                                                   |        |       |       |     |              |         | Inférieur                               | Supérieur |
| <b>L'état de la trompe controlatérale (1)</b>     | 1.674  | 0.565 | 8.761 | 1   | <b>0.003</b> | 5.332   | 1.760                                   | 16.151    |
| <b>Age (année)</b>                                | -0.126 | 0.047 | 7.072 | 1   | <b>0.008</b> | 0.882   | 0.804                                   | 0.968     |
| <b>Infertilité antérieure (1)</b>                 | 0.145  | 0.509 | .081  | 1   | 0.776        | 1.156   | 0.426                                   | 3.132     |
| <b>Parité</b>                                     | 0.215  | 0.340 | .400  | 1   | 0.527        | 1.240   | 0.637                                   | 2.413     |
| <b>L'âge gestationnel (jr)</b>                    | -0.077 | 0.031 | 6.109 | 1   | <b>0.013</b> | 0.926   | 0.871                                   | 0.984     |
| <b>Constante</b>                                  | 6.637  | 2.190 | 9.187 | 1   | 0.002        | 763.027 |                                         |           |

Le tableau de classement montre pour sa part que la prédiction en se basant sur la catégorie la plus fréquente permet de classer correctement 75 % des patientes entre les deux modalités de la variable conception : la survenue d'une conception et la non survenue d'une conception.

**Tableau 62: Tableau de classement du modèle de la régression logistique binaire.**

| Observé            |     | Prévisions |     |                         |
|--------------------|-----|------------|-----|-------------------------|
|                    |     | Conception |     | Pourcentage correct (%) |
|                    |     | Non        | Oui |                         |
| Conception         | Non | 18         | 24  | 42.9                    |
|                    | Oui | 8          | 78  | 90.7                    |
| Pourcentage global |     |            |     | 75                      |

Dans la vérification de la force du modèle prédictif, le  $R^2$  de Cox et Snell et le  $R^2$  de Nagelkerke s'élèvent à **0,181** et **0,253** respectivement, ce qui est jugé satisfaisant compte tenu du caractère exploratoire de cette étude. Ainsi, le modèle explique 18,1 % à 25,3 % de la variance de la variable dépendante, ici la survenue d'une conception après un traitement de la grossesse extra utérine.

**Tableau 63: Tableau récapitulatif du modèle de la régression logistique binaire.**

| Log de vraisemblance -2 | R-deux de Cox et Snell | R-deux de Nagelkerke |
|-------------------------|------------------------|----------------------|
| 136.388 <sup>a</sup>    | 0.181                  | 0.253                |

### **I.5.9. Facteurs influençant la récurrence d'une grossesse extra-utérine :**

#### **I.5.9.1. L'âge :**

L'âge moyen des patientes qui ont présenté une récurrence de la GEU était de 29,91±4,230 ans, alors que l'âge moyen des patientes qui n'ont pas eu une récurrence était de 31.49±4.641 ans.

L'évaluation du taux de récurrence selon l'âge a montré qu'il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre l'âge des patientes et la récurrence de la GEU après traitement de la grossesse extra-utérine ( $p = 0,279$ , test de T de Student).

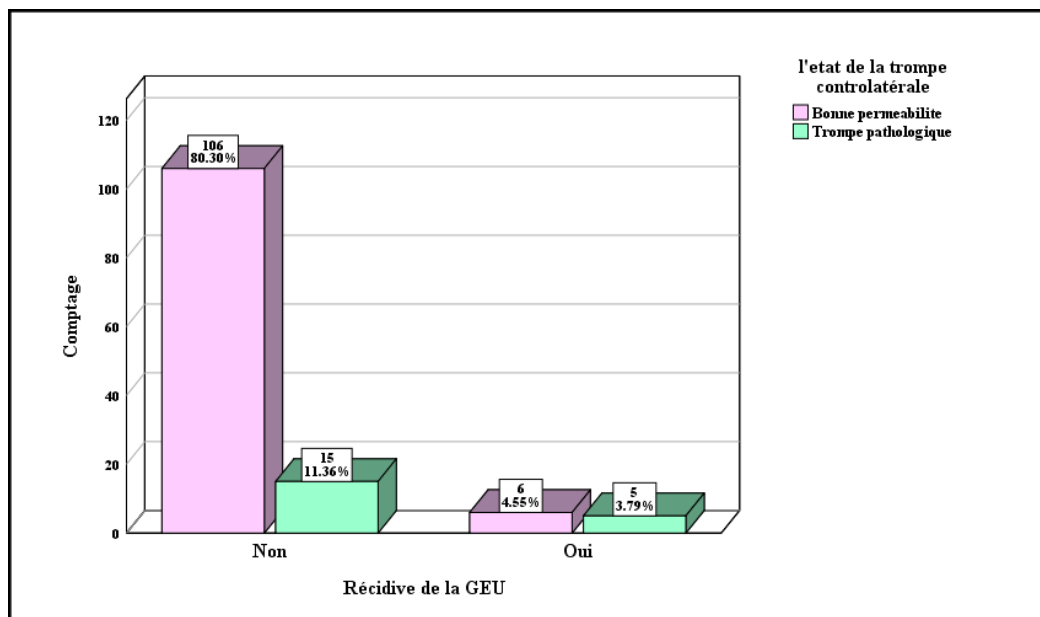
**Tableau 64: Taux de récurrence selon l'âge des patientes.**

| Récurrence de la GEU | N   | Age (année) |            |                         |
|----------------------|-----|-------------|------------|-------------------------|
|                      |     | Moyenne     | Écart type | Moyenne erreur standard |
| Non                  | 121 | 31.49       | 4.641      | 0.422                   |
| Oui                  | 11  | 29.91       | 4.230      | 1.275                   |

#### **I.5.9.2. L'état de la trompe controlatérale :**

L'évaluation de la récurrence selon l'état de la trompe controlatérale a montré qu'il y avait une relation statistiquement significative avec un taux de récurrence de 25% dans le groupe de patientes avec une trompe controlatérale pathologique et uniquement 5,4% dans le groupe de

patientes avec une trompe de bonne perméabilité et une  $p\text{-value}=0,003$ (test de Khi deux).  
L'OR est égal à 5,88 et l'IC à 95% entre [1,59-21,69].



**Figure 86:** Taux de récurrence selon l'état de la trompe controlatérale.

**Tableau 65:** Taux de récurrence selon l'état de la trompe controlatérale.

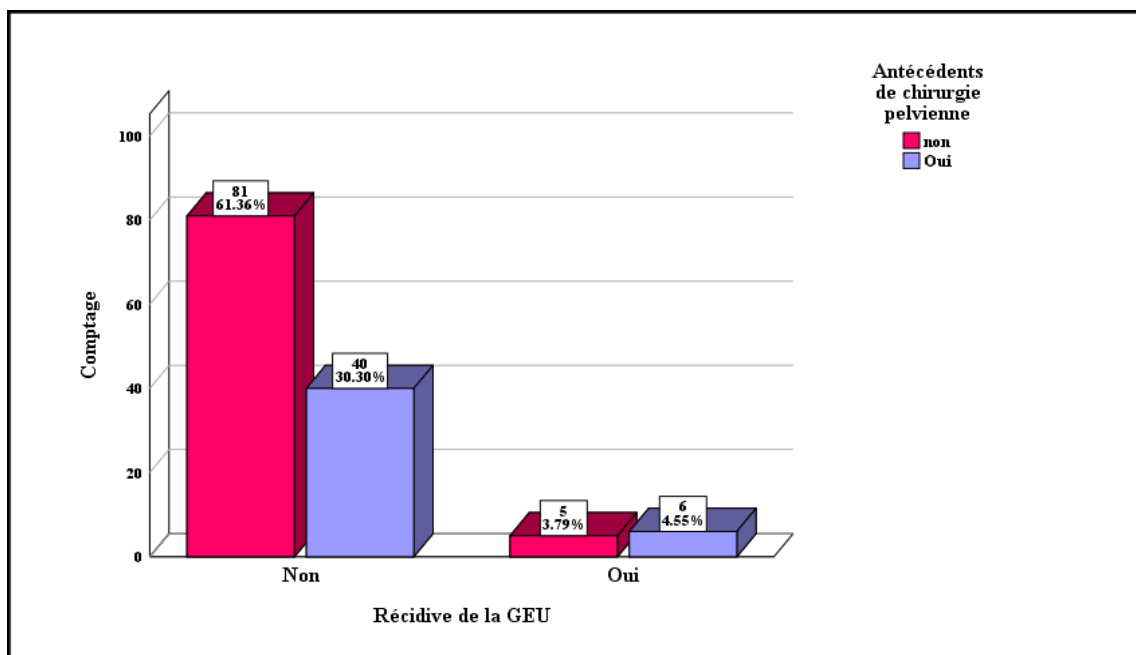
| Récidive de la GEU |                                           | L'état de la trompe controlatérale |                     | Total  |
|--------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|--------|
|                    |                                           | Bonne perméabilité                 | Trompe pathologique |        |
| Non                | Effectif                                  | 106                                | 15                  | 121    |
|                    | % dans Récidive de la GEU                 | 87.6%                              | 12.4%               | 100.0% |
|                    | % dans l'état de la trompe controlatérale | 94.6%                              | 75.0%               | 91.7%  |
|                    | % du total                                | 80.3%                              | 11.4%               | 91.7%  |
| Oui                | Effectif                                  | 6                                  | 5                   | 11     |
|                    | % dans Récidive de la GEU                 | 54.5%                              | 45.5%               | 100.0% |
|                    | % dans l'état de la trompe controlatérale | 5.4%                               | 25.0%               | 8.3%   |
|                    | % du total                                | 4.5%                               | 3.8%                | 8.3%   |

**I.5.9.3. Antécédents de chirurgie pelvienne :**

Le taux de récurrence de la GEU était de 5,8% chez les patientes sans antécédents de chirurgie pelvienne et de 13,0% chez les patientes avec des antécédents de chirurgie pelvienne. La comparaison du taux de récurrence de la GEU selon les antécédents de chirurgie pelvienne n'a trouvé aucune relation statistiquement significative ( $p=0,152$ , test de Khi deux).

**Tableau 66: Taux de récurrence selon les antécédents de chirurgie pelvienne.**

| Récurrence de la GEU |                                           | Antécédents de chirurgie pelvienne |       | Total  |
|----------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|-------|--------|
|                      |                                           | Non                                | Oui   |        |
| Non                  | Effectif                                  | 81                                 | 40    | 121    |
|                      | % dans Récurrence de la GEU               | 66.9%                              | 33.1% | 100.0% |
|                      | % dans antécédents de chirurgie pelvienne | 94.2%                              | 87.0% | 91.7%  |
|                      | % du total                                | 61.4%                              | 30.3% | 91.7%  |
| Oui                  | Effectif                                  | 5                                  | 6     | 11     |
|                      | % dans Récurrence de la GEU               | 45.5%                              | 54.5% | 100.0% |
|                      | % dans antécédents de chirurgie pelvienne | 5.8%                               | 13.0% | 8.3%   |
|                      | % du total                                | 3.8%                               | 4.5%  | 8.3%   |



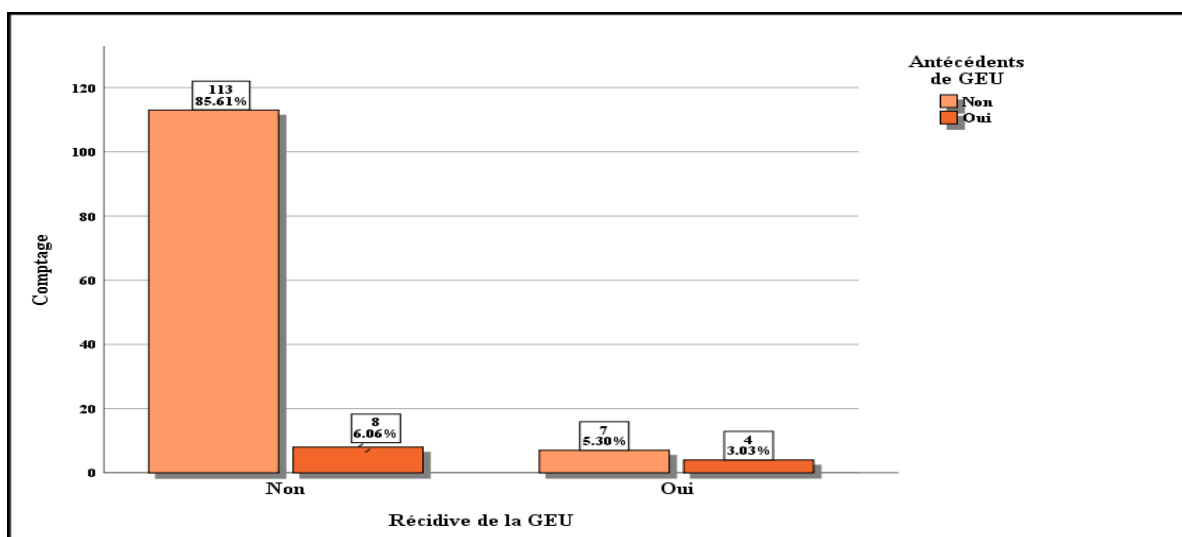
**Figure 87:** Taux de récurrence selon les antécédents de chirurgie pelvienne.

#### I.5.9.4. Antécédent de GEU récurrente :

La comparaison du taux de récurrence selon les antécédents de GEU récurrente a révélé une relation statistiquement significative avec un taux de récurrence de 33,3% dans le groupe de patientes avec antécédent de GEU contre 5,8% chez les patientes sans antécédents de GEU, la p-value=0,001(test de Khi deux), OR=8,07 et l'IC à95% entre [1,946-33,474].

**Tableau 67:** Taux de récurrence selon les antécédents de la GEU.

| Récidive de la GEU |                           | Antécédents de GEU |       | Total |
|--------------------|---------------------------|--------------------|-------|-------|
|                    |                           | Non                | Oui   |       |
| Non                | Effectif                  | 113                | 8     | 121   |
|                    | % dans Récidive de la GEU | 93.4%              | 6.6%  | 100%  |
|                    | % dans Antécédents de GEU | 94.2%              | 66.7% | 91.7% |
|                    | % du total                | 85.6%              | 6.1%  | 91.7% |
| Oui                | Effectif                  | 7                  | 4     | 11    |
|                    | % dans Récidive de la GEU | 63.6%              | 36.4% | 100%  |
|                    | % dans Antécédents de GEU | 5.8%               | 33.3% | 8.3%  |
|                    | % du total                | 5.3%               | 3%    | 8.3%  |



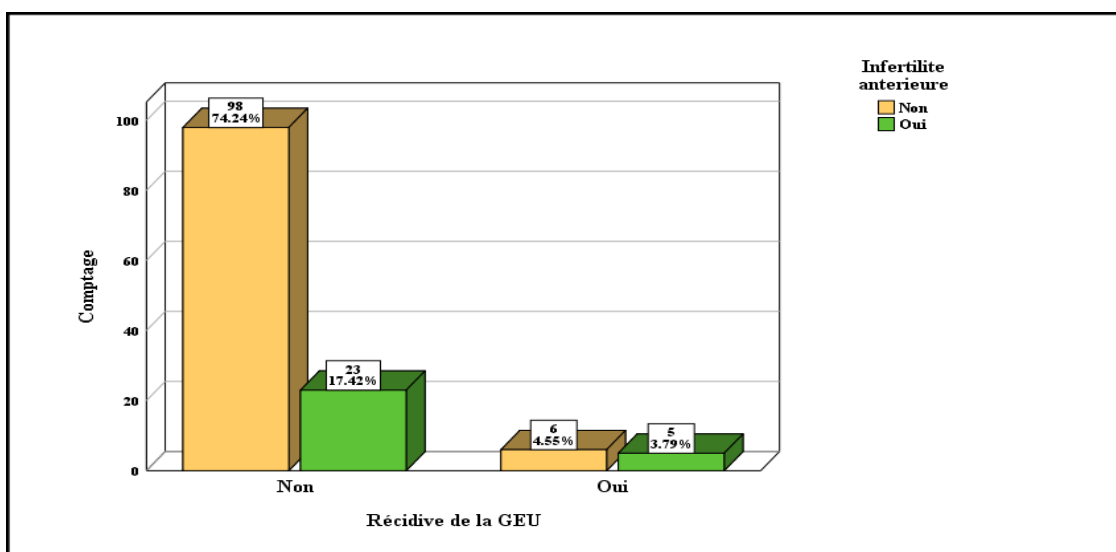
**Figure 88: Taux de récurrence selon les antécédents de la GEU.**

#### **I.5.9.5. Antécédents d'infertilité :**

Le taux de récurrence chez les patientes sans antécédents d'infertilité était de 5,8%, mais chez les patientes avec antécédents d'infertilité était de 17,9%. Il y avait une relation statistiquement significative entre les antécédents d'infertilité et le risque de récurrence, les patientes ayant des antécédents d'infertilité étaient plus susceptibles de souffrir d'une autre GEU que les patientes n'ayant pas d'antécédents d'infertilité ( $p=0,04$ , test de Khi deux), l'OR=3,55 et l'IC à 95% [0,996-12,65].

**Tableau 68: Taux de récurrence selon les antécédents d'infertilité.**

| Récidive de la GEU |                               | Infertilité antérieure |       | Total  |
|--------------------|-------------------------------|------------------------|-------|--------|
|                    |                               | Non                    | Oui   |        |
| Non                | Effectif                      | 98                     | 23    | 121    |
|                    | % dans Récidive de la GEU     | 81.0%                  | 19.0% | 100.0% |
|                    | % dans Infertilité antérieure | 94.2%                  | 82.1% | 91.7%  |
|                    | % du total                    | 74.2%                  | 17.4% | 91.7%  |
| Oui                | Effectif                      | 6                      | 5     | 11     |
|                    | % dans Récidive de la GEU     | 54.5%                  | 45.5% | 100.0% |
|                    | % dans Infertilité antérieure | 5.8%                   | 17.9% | 8.3%   |
|                    | % du total                    | 4.5%                   | 3.8%  | 8.3%   |



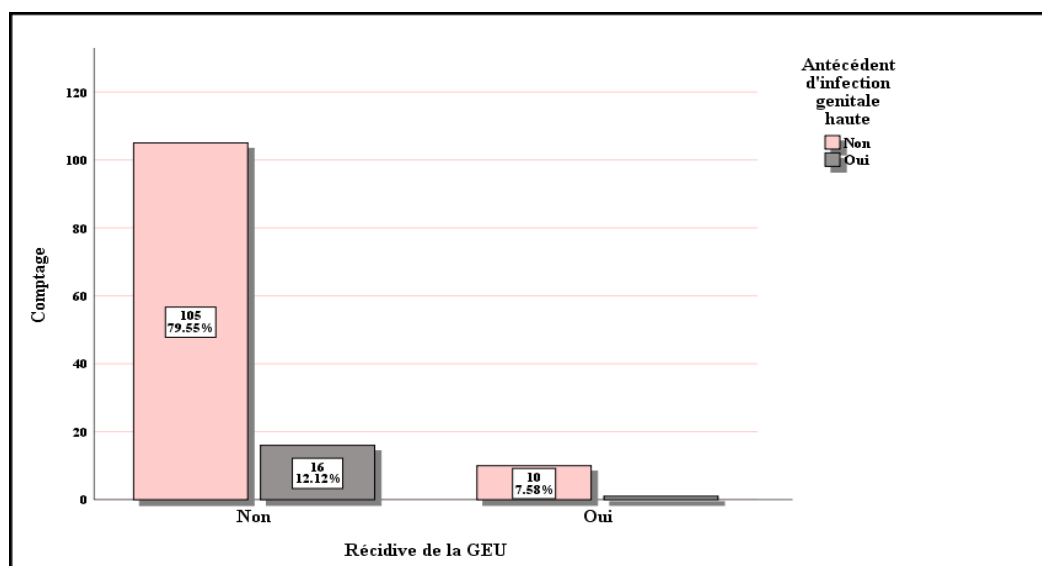
**Figure 89:** Taux de récurrence selon les antécédents d'infertilité.

#### I.5.9.6. Antécédents d'infection génitale haute :

Aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée entre les antécédents d'infection génitale haute et la récurrence d'une GEU ( $p=0,695$ , test de Khi deux), dont les patientes avec antécédents d'infection génitale haute ont eu un taux de récurrence de 8,7% tandis que celles qui n'ont pas eu des antécédents d'infection génitale haute, le taux de récurrence était de 5,9%.

**Tableau 69:** Taux de récurrence selon les antécédents d'infection génitale haute.

| Récurrence de la GEU |                                              | Antécédent d'infection génitale haute |       | Total  |
|----------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|-------|--------|
|                      |                                              | Non                                   | Oui   |        |
| Non                  | Effectif                                     | 105                                   | 16    | 121    |
|                      | % dans Récurrence de la GEU                  | 86.8%                                 | 13.2% | 100.0% |
|                      | % dans Antécédent d'infection génitale haute | 91.3%                                 | 94.1% | 91.7%  |
|                      | % du total                                   | 79.5%                                 | 12.1% | 91.7%  |
| Oui                  | Effectif                                     | 10                                    | 1     | 11     |
|                      | % dans Récurrence de la GEU                  | 90.9%                                 | 9.1%  | 100.0% |
|                      | % dans Antécédent d'infection génitale haute | 8.7%                                  | 5.9%  | 8.3%   |
|                      | % du total                                   | 7.6%                                  | 0.8%  | 8.3%   |



**Figure 90:** Taux de récurrence selon les antécédents d'infection génitale haute.

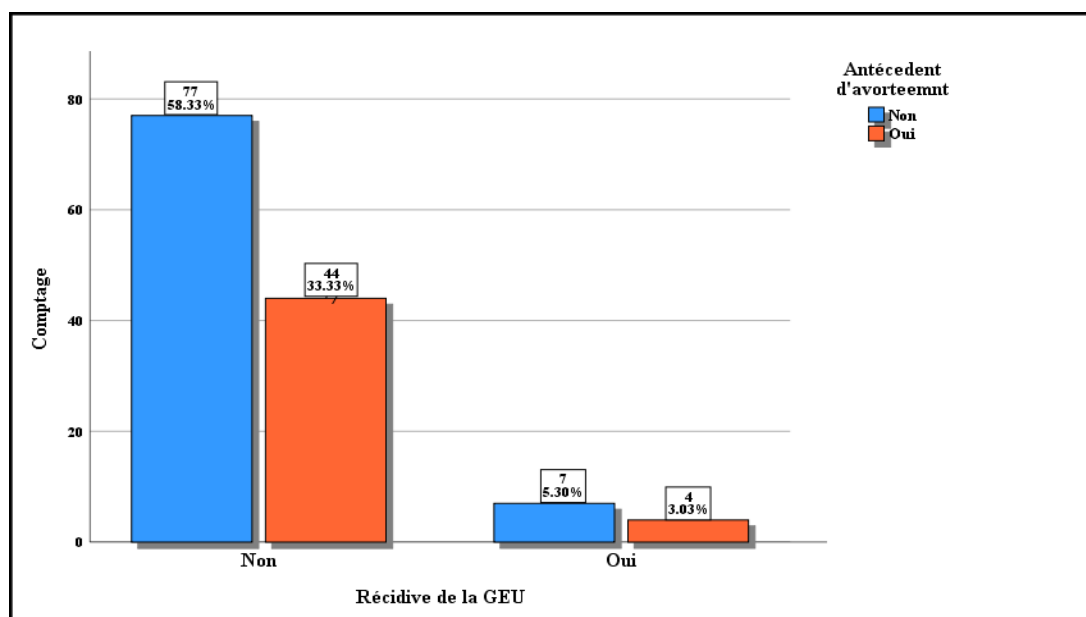
#### I.5.9.7. ATCD d'avortement :

Un taux de récurrence de 8,3% dans le groupe de patientes avec antécédents d'avortement et il est aussi de 8,3% dans le groupe de patientes sans antécédents d'avortement.

Il n'y avait aucune relation statistiquement significative entre les antécédents d'avortement et la survenue d'une récurrence ( $p=1,00$ ).

**Tableau 70:** Taux de récurrence selon les antécédents d'avortement.

| Récidive de la GEU |                                | Antécédent d'avortement |       | Total |
|--------------------|--------------------------------|-------------------------|-------|-------|
|                    |                                | Non                     | Oui   |       |
| Non                | Effectif                       | 77                      | 44    | 121   |
|                    | % dans Récidive de la GEU      | 63.6%                   | 36.4% | 100%  |
|                    | % dans Antécédent d'avortement | 91.7%                   | 91.7% | 91.7% |
|                    | % du total                     | 58.3%                   | 33.3% | 91.7% |
| Oui                | Effectif                       | 7                       | 4     | 11    |
|                    | % dans Récidive de la GEU      | 63.6%                   | 36.4% | 100%  |
|                    | % dans Antécédent d'avortement | 8.3%                    | 8.3%  | 8.3%  |
|                    | % du total                     | 5.3%                    | 3%    | 8.3%  |



**Figure 91:** Taux de récurrence selon les antécédents d'avortement.

#### 1.5.9.8. L'analyse de la régression logistique binaire :

L'analyse de la régression logistique binaire a montré que les antécédents de GEU est le seul facteur majeur qui influence négativement et d'une façon significative la récurrence d'une grossesse extra-utérine, p-value = **0,045**, OR = 0,153, IC à 95% (0,024-0,962). Tandis que les autres facteurs intégrés dans le modèle n'ont pas montré d'effet significatif.

**Tableau 71:** Variables de l'équation du modèle de la régression logistique binaire.

| Les différents facteurs influençant la récurrence | B      | E.S   | Wald  | ddl | Sig.         | Exp(B)  | Intervalle de confiance 95% pour EXP(B) |           |
|---------------------------------------------------|--------|-------|-------|-----|--------------|---------|-----------------------------------------|-----------|
|                                                   |        |       |       |     |              |         | Inférieur                               | Supérieur |
| Infertilité antérieure (1)                        | -1.418 | 0.730 | 3.770 | 1   | 0.052        | 0.242   | 0.058                                   | 1.013     |
| Antécédents de GEU (1)                            | -1.876 | 0.937 | 4.005 | 1   | <b>0.045</b> | 0.153   | 0.024                                   | 0.962     |
| L'état de la trompe controlatérale (1)            | -1.191 | 0.852 | 1.953 | 1   | 0.162        | 0.304   | 0.057                                   | 1.615     |
| Age (année)                                       | -.150  | 0.086 | 3.044 | 1   | 0.081        | 0.860   | 0.727                                   | 1.019     |
| Constante                                         | 5.569  | 3.036 | 3.364 | 1   | 0.067        | 262.253 |                                         |           |

Le tableau de classement montre pour sa part que la prédiction en se basant sur la catégorie la plus fréquente permet de classer correctement 93 % des patientes entre les deux modalités de la variable récidive d'une grossesse extra-utérine : la survenue d'une récidive d'une GEU et la non survenue d'une récidive de GEU.

**Tableau 72: Tableau de classement du modèle de la régression logistique binaire.**

| Observé            |     | Prévisions         |     |                     |
|--------------------|-----|--------------------|-----|---------------------|
|                    |     | Récidive de la GEU |     | Pourcentage correct |
|                    |     | Non                | Oui |                     |
| Récidive de la GEU | Non | 121                | 0   | 100                 |
|                    | Oui | 9                  | 2   | 18.2                |
| Pourcentage global |     |                    |     | 93.2                |

Dans la vérification de la force du modèle prédictif, le  $R^2$  de Cox et Snell et le  $R^2$  de Nagelkerke s'élèvent à **0,110** et **0,253** respectivement, ce qui est jugé satisfaisant compte tenu du caractère exploratoire de cette étude. Ainsi, le modèle explique 11 % à 25,3 % de la variance de la variable dépendante, ici la survenue d'une récidive d'une grossesse extra-utérine.

**Tableau 73: Tableau récapitulatif du modèle de la régression logistique binaire.**

| Log de vraisemblance -2 | R-deux de Cox et Snell | R-deux de Nagelkerke |
|-------------------------|------------------------|----------------------|
| 60.290 <sup>a</sup>     | 0.110                  | 0.253                |

---

# *DISCUSSION*

---

## **I. Discussion :**

La grossesse extra-utérine (GEU) est l'implantation de l'ovule fécondé en dehors de la cavité utérine(10). Lors d'une grossesse normale, la fécondation des ovules se produit dans l'ampoule de la trompe de Fallope. L'ovule fécondé se déplace ensuite vers la cavité utérine où se produit l'implantation. Au cours de ce trajet, l'implantation peut avoir lieu en dehors de la cavité utérine, fréquemment dans la trompe de Fallope (principalement l'ampoule) (27,218).

La grossesse extra-utérine est l'un des problèmes de santé majeurs chez les femmes en âge de procréer(219).C'est l'une des causes les plus fréquentes de mortalité maternelle au cours du premier trimestre de la grossesse, causant environ les trois quarts des décès maternels au cours du premier trimestre et un dixième des décès maternels sur l'ensemble de la grossesse (220).

L'incidence de grossesses extra-utérines a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. Cette augmentation peut être attribuée en partie à l'augmentation de certains facteurs de risque, mais surtout à l'amélioration des diagnostics, aujourd'hui, des méthodes de laboratoire et d'imagerie avancées permettent un diagnostic précoce et un traitement médical par MTX dans des cas de GEU. Par exemple, certaines grossesses extra-utérines détectées aujourd'hui se seraient spontanément résolues sans détection ni intervention dans le passé. Cette théorie a ouvert la voie à une prise en charge expectative chez les femmes présentant des taux de  $\beta$ -hCG très faibles(49).Un diagnostic précoce et des stratégies de prise en charge plus conservatrices ont réduit la morbidité et la mortalité dues aux grossesses extra-utérines et ont contribué à une conservation efficace de la fertilité(221).

Les thèmes communs émergeant lors des discussions avec les femmes ayant une suspicion clinique de GEU sont les inquiétudes concernant l'efficacité du traitement, le pronostic de la fertilité ultérieure et le risque de GEU récurrente.

Le succès de la méthode privilégiée pour le traitement de la GEU et ses effets sur la fertilité ultérieure sont des questions importantes qui doivent être étudiées.

Le but de notre étude est d'évaluer le pronostic de la fertilité spontanée ultérieure des patientes après traitement médical et chirurgical d'une grossesse extra-utérine tubaire dans le service de gynécologie obstétrique du CHU IBN BADIS de Constantine. Plus précisément, nous avons cherché à décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patientes ayant suivi un traitement médical et chirurgical pour GEU ; décrire les différents protocoles thérapeutiques ; déterminer le taux de conception spontanée après un traitement médical et

chirurgical et de signaler le délai moyen jusqu'à la conception après un traitement médical et chirurgical pour la GEU.

### **I.1. Fréquence de la GEU :**

La grossesse extra-utérine représente un problème de santé majeur pour les femmes en âge de procréer. Son incidence augmente dans le monde entier en rapport avec l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque de la GEU(11). À ce jour, l'incidence des grossesses extra-utérines dans la population générale est passée de 0,5 % en 1970 à 2 % de l'ensemble des grossesses (36), avec une fréquence inégale à travers le monde (10). Le taux estimé de grossesse extra-utérine chez les patientes ayant eu recours à des techniques de procréation médicalement assistée est de 2 à 5 % (87,222).

L'incidence de la grossesse extra utérine se trouve diversement répartie à travers la planète. Ainsi dans les pays développés, la grossesse extra-utérine représente environ 1 à 2 % des grossesses, tandis que dans les pays en voie de développement, sa prévalence est jusqu'à 10 fois plus élevée (15).

Le « Center for Diseases Control » (CDC) des États Unis d'Amérique a signalé une augmentation de l'incidence des grossesses extra-utérines, passant de 1,9 % à 2,2 % des naissances vivantes entre 1981 et 1991(14). Au Mali, la grossesse extra-utérine arrive au deuxième rang des urgences gynécologiques et obstétricales après la césarienne(223).

Au niveau mondial, la GEU demeure la première cause de mortalité maternelle au premier trimestre de la grossesse et représente 4 et 15% du total des décès liés à la grossesse(4,21,224). Cette mortalité a fortement baissé ces dernières années dans le monde, mais reste toutefois élevée dans les pays en voie de développement où l'accès aux services de santé est limité(10).

Au cours de la période de notre étude, il a été recensé sur les 6846 accouchements, 175 cas de GEU avec une incidence de 2,5%, soit une GEU pour 40 naissances. La prévalence des GEU hospitalisées à notre niveau représentait 4,45% des consultations pour un motif gynécologique pratiquées durant cette période(n=3853) et 9,59% des admissions faites dans l'unité de gynécologie (n=1823) durant cette même période.

Dans une étude pratiquée en Tunisie(27), 91 cas de GEU ont été diagnostiqués durant la période d'étude contre 11559 naissances, ce qui fait que son incidence globale est de 0,78%. Cette incidence est supérieure aux résultats trouvés dans les études tunisiennes précédentes,

avec 0,34% en 2005, 0,39% en 2006 et 0,6% entre 2004 et 2008(27). Cette incidence élevée est également rapportée dans la littérature africaine, comprise entre 0,5% et 3,5% (225), et dans la littérature occidentale, comprise entre 1% et 2% (27).

De plus, une étude menée à l'hôpital universitaire du roi Fahd, à Al Khobar, pour estimer la prévalence des grossesses extra-utérines entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2011, a établi que sur 24 098 accouchements, 274 (1,19 %) ont été diagnostiqués comme des grossesses extra-utérines (226).

De même, dans l'étude menée par L Lawani et al (224), l'incidence de la grossesse extra-utérine constatée dans leur centre au cours de la période d'étude était de 2,1 %, elle représentait 4,5 % de toutes les admissions gynécologiques dans ce centre au cours de la période d'étude.

Cette augmentation de l'incidence pourrait s'expliquer par la recrudescence de multiples facteurs de risque tels que les infections sexuellement transmissibles, les chirurgies tubaires, l'utilisation de dispositifs intra-utérins, le tabagisme et la procréation médicalement assistée.

## **I.2. Données épidémiologiques des patientes :**

### **I.2.1. Age :**

La moyenne d'âge des patientes incluses dans certaines études est résumée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 74: Age moyen (en année) des patientes présentant une grossesse extra-utérine tubaire.**

| Etudes                               | Année | Age moyen à l'inclusion en année |
|--------------------------------------|-------|----------------------------------|
| <b>Notre étude</b>                   | 2024  | 31.36 ±4.614 (20 - 42)           |
| Riza Dur (202)(31)                   | 2024  | 29,8                             |
| Azadeh<br>Yousefnezhad<br>(114)(227) | 2018  | 28.56 ± 5.63 (17- 44)            |
| ATADE S.R(75)                        | 2023  | 27 (19-39)                       |
| Sumaira Yasmin<br>(92)(228)          | 2022  | 30.3 ± 6.1                       |
| Ahmed Alanwar (85)                   | 2023  | 31.3±6.7                         |
| Zahra Asgari<br>(194)(11)            | 2021  | 31.9 ± 5.6 (18-50)               |
| Lifeng Chen<br>(95)(229)             | 2017  | 30.81 ± 3.95                     |
| E. Demirdag (112)                    | 2017  | 34 (22-39)                       |
| Yousseuf<br>Traoré(223)              | 2020  | 29,6 ± 7 (16 – 41)               |
| Bruno Kenfack (56)                   | 2015  | 25.79 ± 5.33(15–37)              |

L'incidence de la grossesse extra-utérine augmente de façon significative avec l'avancement de l'âge maternel, en particulier au-delà de 35 ans dans tous les groupes raciaux. En effet, les femmes de plus de 35 ans ont un taux de GEU 8 fois plus élevé que celui des femmes plus jeunes (4), et le risque entre 35 et 44 ans est trois fois plus élevé que dans le groupe d'âge 15-24 ans (40,230). l'augmentation de l'odds ratio des grossesses extra-utérines dans les groupes d'âge maternels avancés ( $\geq 44$ ) a été rapportée à 6,9(63,231). Les hypothèses avancées pour tenter d'expliquer ce phénomène sont l'apparition de plus en plus d'autres facteurs de risques; c'est le reflet de facteurs de risque cumulés au fil du temps, l'augmentation des anomalies

chromosomiques trophoblastiques et de nombreuses fonctions tubaires, en particulier celles en relation avec l'acheminement de l'œuf fécondé vers la cavité utérine. On suppose que l'âge peut entraîner une altération de la fonction tubaire, y compris un transport retardé de l'embryon vers l'utérus(63) et certains postulent qu'il y a une perte d'activité myoélectrique dans la trompe de Fallope avec l'âge(4).

Étant donné que de plus en plus de femmes ont tendance à concevoir lors de leur première grossesse à un âge plus avancé, en particulier dans les pays bien développés, les GEU sont plus fréquentes plus tard dans la vie. En outre, une forte baisse des taux de grossesse est observée chez les femmes, en particulier à l'âge de 40 ans(57). Par conséquent, une prise en charge optimale et le traitement du choix deviennent encore plus importants.

Dans notre étude, l'âge moyen de notre population étudiée était de  $31.36 \pm 4.614$  ans, et celui médian est de 31 ans, ce qui est similaire aux résultats constatés par Ahmed Alanwar en Arabie Saoudite (39), qui a trouvé un âge moyen de  $31.3 \pm 6.7$ .

Dans l'étude menée par Bhavna et al., l'âge moyen des patientes était de 28,72 ans, ce qui concordait avec la présente étude(232).

Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres études comme Asgari et al(11), Yasmin et al(228), Chen et al (229), Youssouf Traoré(223) qui ont rapporté respectivement  $31.9 \pm 5.6$  ans,  $30.3 \pm 6.1$  ans,  $30.81 \pm 3.95$  ans, et  $29,6 \pm 7$  ans.

50,8 % de nos patientes étaient âgées de plus de 30 ans, ce qui semble être en rapport avec le recul de la moyenne d'âge au mariage des femmes algériennes où il a été évalué en 2019 à 27,1 ans avec un âge moyen de 27,3 ans en milieu urbain et de 27,0 ans en milieu rural (l'âge moyen au mariage était de 18 ans pour les filles en 1966). L'âge au mariage des filles a fortement augmenté et celui des jeunes filles rurales a rattrapé celui des jeunes urbaines(233).

Le recul de l'âge du mariage s'explique également par l'amélioration du niveau d'instruction des femmes qui deviennent plus autonomes. Avoir un bébé peut interférer avec la carrière des femmes et vice versa. Plusieurs facteurs tels que la sécurité financière, les voyages et le manque de préparation émotionnelle et psychologique découragent la maternité et conduisent à des mariages tardifs, de sorte que les femmes deviennent mères plus tard dans la vie(57).

Dans notre étude, les âges extrêmes étaient respectivement de 20 ans et de 42 ans, donnant une étendue d'âge de 22 ans.

Dans notre étude, la fréquence la plus élevée de grossesse extra-utérine a été observée chez les femmes âgées de 30 à 35 ans (37,88%), suivies par les femmes âgées de 25 à 30 ans (31,06%), cette tranche d'âge prédominante correspond à la période d'activité génitale intense chez la femme, elles sont plus prédisposées aux IST, aux MIP et à leurs séquelles qui font le lit de la GEU. C'est l'âge le plus élevé de la reproduction et par conséquent la plupart des cas se présentent à ce moment-là.

Nos résultats concordaient avec ceux obtenus dans d'autres études comme Andola et al qui ont rapporté une tranche d'âge entre 26 et 35 ans(234) et Dohbit et al. qui ont trouvé en 2010 au Cameroun que la tranche d'âge la plus représentée de leur étude était de 24-30 ans(235).

La même chose a également été rapportée dans les conclusions de Yadav A,et al (236)et Bansal N,et al (237), où 35,61 % et 44,55 % des cas de GEU se trouvaient respectivement dans la tranche d'âge de 25 à 34 ans et 25 à 29 ans.

Cette tranche d'âge est conforme aussi à d'autres études basées sur la population qui indiquaient que la majorité des grossesses extra-utérines ont survenu chez des femmes âgées de 25 à 35 ans(20,238).

Nos résultats concordent avec ceux de la majorité des études en dehors de certaines études qui ont montré une moyenne et une tranche d'âge différente, comme l'étude menée au Niger par Lawani et al(224). Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive des grossesses extra-utérines prises en charge à hôpital universitaire d'État d'Ebonyi (EBSUTH) au Niger pendant la période (du 1er juin 2002 au 31 mai 2012). L'incidence des grossesses extra-utérines s'est avérée être la plus élevée dans le groupe d'âge des 20 à 24 ans avec une proportion de 90,7 %. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un groupe d'âge reproductif et que les comportements sexuels à haut risque sont courants dans ce groupe d'âge et dans cette partie du monde. La plupart des jeunes personnes non mariées ayant des grossesses non désirées se procurent souvent des avortements provoqués non médicalisés et clandestins, car l'avortement au Niger est illégal et principalement clandestin. Ce qui les prédispose par la suite à une grossesse extra-utérine lors de grossesses futures.

De même, une étude indienne en 2011 a montré que 71,66 % de l'ensemble des patientes ayant présenté une GEU étaient âgées de 21-30 ans(239). Cela peut s'expliquer en grande partie par la moyenne d'âge au mariage assez basse dans ce pays, un maximum de fertilité à cet âge de la vie et l'usage d'un moyen contraceptif le plus souvent de façon occasionnelle et inadaptée(239).

### **I.2.2. Origine géographique :**

58,5% de nos patientes résidaient en dehors de la wilaya de Constantine ce qui peut être relié directement aux difficultés que traverse l'activité gynéco-obstétricale au niveau de certaines wilayas limitrophes, ce qui ne leur permet pas d'assurer de façon convenable leurs activités gynéco-obstétricales urgentes d'une part.

D'autre part, ce constat renseigne sur la vocation régionale du service de gynécologie obstétrique du CHU de Constantine et au nombre important des transferts de patientes à risque dans cet établissement.

### **I.2.3. L'indice de masse corporelle :**

**Tableau 75: L'IMC des patientes selon certaines études.**

| Études                          | Année | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) |
|---------------------------------|-------|--------------------------|
| Notre étude                     | 2024  | 27.11±3.6                |
| Aysegul Bestel<br>(n= 659)(240) | 2023  | 26,8 ± 6,1               |
| Asma Khalil(33)                 | 2022  | 29,9± 7.9                |
| Sumaira Yasmin<br>(92)(228)     | 2022  | 26,4± 3,5                |

Dans notre étude, la moyenne d'IMC était de 27.11±3.692 kg/m<sup>2</sup>, ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans d'autres études.

Aysegul Bestel et al ont trouvé dans leur étude un IMC 26,8 ± 6,1 kg/m<sup>2</sup>, Sumaira Yasmin et al ont trouvé un IMC de 26,4± 3,5 kg/m<sup>2</sup>.

De plus, Asma Khalil et al(33), ont constaté que l'IMC moyen était de 29,9 kg/m<sup>2</sup> dans leur étude.

Cette augmentation de l'IMC peut être en rapport avec les changements démographiques, environnementaux et socio-économiques au sein de la société. L'Algérie, comme le monde extérieur, du fait de ses changements démographiques, environnementaux et socio-économiques, n'est pas épargnée par cette hausse de l'indice de masse corporelle (IMC).

La deuxième enquête STEPwise de l'OMS (2016-2017), qui a porté sur 7 450 sujets âgés de 18 à 69 ans, a révélé une prévalence de 30,1 % chez les femmes et de 14,1 % chez les hommes (241). Ces chiffres corroborent les données analysées de l'enquête BAROMETER,

une vaste étude prospective sponsorisée par les autorités sanitaires algériennes qui a porté sur 6785 diabétiques de type 2, et qui a révélé que 46,9 % sur 4239 femmes (241) avaient un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

## **I.2.4. Les antécédents obstétricaux :**

### **I.2.4.1. Répartition selon la gestité :**

Dans notre étude, la gestité moyenne est de  $2,48 \pm 1,556$  avec des extrêmes respectivement de 1 et 9, la gestité médiane était de 2,00. La majorité des patientes de notre population sont des pauci geste avec une proportion de 52, 3%(n=69).

Dans l'étude menée par Neelima et al(242), la plupart des patientes étaient multi gestes, la gestité moyenne étant de 3. Dans l'étude de Bhavna et al(232), le statut multigeste a été observé dans plus de 80 % des cas et dans 81,7 % dans une étude de Panchal et al(239). Cette discordance avec notre résultat peut être expliquée par l'âge tardif de la première grossesse en rapport avec un mariage tardif chez la femme algérienne.

### **I.2.4.2. Répartition selon la parité :**

Certaines études ont retrouvé que la GEU est associée à une faible parité. Ceci était également le cas dans notre étude dont la majorité des patientes étaient des nullipares avec un pourcentage de 77,3% (n=102), ces résultats sont similaires à des études antérieures.

Achour et al (243), ont trouvé dans leur étude une parité moyenne de 1,8 avec un pic de fréquence noté chez les paucipares (41,4%), Lawani et al(224), ont trouvé qu'un maximum de cas était survenu entre la parité 0 et 2, le maximum de patientes étant nullipares (38,68 %), tandis que seulement 6 sur 205 (2,93 %) étaient grandes multipares.

Ceci était également le cas de l'étude menée par GABKIKI et al (244), la parité moyenne était de 1,8 et un pic de fréquence noté chez les paucipares (51,9%).

Cependant, Panchal et al(239), dans leur étude, 80 % des patientes étaient de plus de deux parité et dans l'étude de LaxmiKarki et al.(245), les femmes multipares se sont révélées plus sujettes à avoir une grossesse extra-utérine (61%).

Cette discordance avec notre étude s'explique d'une part par l'âge jeune de notre population, d'une autre part par le recul de l'âge du mariage dans notre société ce qui fait retarder l'âge de la première grossesse.

#### **I.2.4.3. Répartition selon les antécédents d'avortement :**

Dans notre étude, 63,6%(n=84) des patientes n'avaient pas des antécédents d'avortement versus 36,4% (48) qui avaient des antécédents d'avortement, et que 2,3%(n=3) des patientes avaient des antécédents de SAPL.

Nos résultats sont proches de ceux trouvés par ATADE et al(246), qui ont trouvé des antécédents d'avortement chez 34,67% des patientes, Moini et al (19), qui ont trouvé 28,9% des patientes avec antécédents d'avortement et Asah-Opoku et al(247), qui ont rapporté des antécédents d'avortement chez 25% de la population d'étude.

Cependant, dans l'étude menée par ANORLU et al(248), les antécédents d'avortement étaient à 41%, ce taux élevé est expliqué par la précocité des rapports sexuels et pour des raisons sociales et économiques, les adolescentes peuvent avoir des difficultés à utiliser les méthodes de contraception de barrière. Au Nigeria, où l'avortement n'est pas légalisé, de nombreux avortements sont pratiqués illégalement dans des conditions clandestines où l'asepsie n'est pas observée, ce qui entraîne un risque accru de septicémie post-abortive et expose ces jeunes femmes au risque de GEU par la suite.

#### **I.2.4.4. Le nombre d'enfant :**

Dans notre population d'étude, 53,0%(n=70), n'ont pas eu d'enfant vivant, 26,5%(n=35) ont eu un seul enfant vivant, 16,7%(n=22) ont eu deux enfants vivants et seulement 3,8%(n=5) ont eu 3 enfants vivants.

Nos résultats sont proches de ceux trouvés par Kenfack et al(55), qui ont constaté un faible nombre moyen d'enfants encore en vie (1,02) dans la population étudiée, contre 2,3 dans la population générale des femmes de cet âge dans le pays.

Ceci pourrait s'expliquer par le recul de l'âge du mariage et par conséquent l'augmentation de l'âge à la première conception exposant les patientes à un risque plus élevé de grossesse extra-utérine. De plus certains auteurs pensent que la GEU survient principalement chez les femmes à faible fertilité(55).

#### **I.2.5. Facteurs de risque de la grossesse extra-utérine :**

La connaissance des facteurs de risque demeure une priorité, elle aidera les praticiens à identifier les femmes présentant un risque plus élevé de grossesse extra-utérine et pour faciliter un diagnostic et un traitement précoces ce qui entraînerait une réduction du recours à la chirurgie et avec des complications moindres(10,221,247,249).

L'étiopathogénie de la grossesse extra-utérine n'a pas été entièrement comprise, l'incidence accrue de la GEU et la variation de la structure de la population et les différences régionales peuvent avoir modifié les facteurs de risque de la GEU. Bien que près de la moitié des patientes ne présentent pas de facteurs de risque de GEU(23,53,57,221) , un certain nombre de facteurs de risque aient été identifiés(230), ils comprennent l'âge avancé de la patiente, des antécédents de grossesse extra-utérine, des antécédents de maladie inflammatoire pelvienne, une chirurgie pelvienne antérieure, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin, des antécédents de chirurgie tubaire, les antécédents d'infertilité et le tabagisme(10,31,33,53,234,250,251). De plus, en raison de l'incidence accrue de l'infertilité, des approches telles que les techniques de procréation assistée sont actuellement plus largement utilisées ; par conséquent, leur rôle dans l'incidence de la GEU doit être réévalué. Le taux estimé de grossesse extra-utérine dans la population générale est de 1 à 2 % et de 2 à 5 % chez les patientes ayant eu recours à des techniques de procréation médicalement assistée (87,222).

### **I.2.5.1. Âge maternel (>35 ans) :**

Le risque de grossesse extra-utérine augmente avec l'âge de la mère, l'âge supérieur à 35 ans étant un facteur de risque important. Les hypothèses de cette association comprennent la probabilité plus élevée d'exposition à la plupart des autres facteurs de risque avec l'âge, l'augmentation des anomalies chromosomiques dans le tissu trophoblastique et les modifications de la fonction tubaire liées à l'âge retardant le transport de l'ovule, entraînant l'implantation tubaire(27,252). L'âge de 35 ans semble être un facteur de risque de GEU déclaré aussi par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en 2018(5).

Cependant, notre étude a révélé que les patientes ayant eu un âge supérieur à 35ans représentaient 25%(n=33) uniquement de la population étudiée, avec une tranche d'âge dominante entre 25-35 ans. Notre résultat est cohérent avec certaines études antérieures ;

l'étude menée dans la Thaïlande en 2021(253), a révélé qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patientes ayant eu une GEU et celles qui n'ont pas eu une GEU en termes de groupes d'âge <35 ans et ≥35 ans. Ce résultat était similaire à l'étude cas-témoins multicentrique de Cheng Li et al(21), qui ont rapporté que le groupe d'âge n'était pas un facteur de risque significatif pour la GEU. L'étude d'Essa et al(254), a également révélé que la majorité des patientes étaient dans la trentaine. En outre, ces résultats correspondent à ceux d'une autre grande étude cas-témoins de Bouyer et al.(20), qui a révélé que 51,6% des patientes avaient 30 ans.

Dans notre étude, cette faible proportion des patientes ayant un âge de plus de 35ans peut être expliqué d'une part par la grande proportion des patientes nullipares qui sont désireuses de grossesse, d'autre part cela fait penser à la participation d'autres facteurs de risque dans la survenue de la GEU dans notre population étudiée. Les chercheurs pensaient que l'âge de 30 ans pourrait être une pièce d'un puzzle qui aurait besoin des pièces correspondantes avant que le puzzle de la GEU puisse être résolu. Comme dans les données complexes permettant de prédire une seule maladie, un seul facteur ne pouvait pas être utilisé pour résoudre le problème(253).

#### **I.2.5.2. Antécédents de GEU et de chirurgie tubaire :**

Les antécédents de GEU constituent un facteur de risque pour le développement d'une future GEU(255). Une chirurgie tubaire antérieure ou une grossesse tubaire antérieure sont les facteurs de risque les plus importants de grossesse tubaire, une grossesse extra-utérine antérieure constitue un facteur de risque majeur de récurrence(251). Le risque de nouvelle grossesse extra-utérine chez une femme ayant des antécédents d'une grossesse extra-utérine est d'environ 10 % (OR :3,0 ; IC à 95 %, 2,1–4,4). Chez une femme ayant déjà eu deux grossesses extra-utérines ou plus, le risque de récurrence augmente jusqu'à plus de 25 % (OR : 11,17 ; IC à 95 %, 4,0-29,5)(5).

Bangsgaard a observé qu'un antécédent d'une GEU précédente augmentait le risque de future GEU jusqu'à 10 à 25 %(256). Chandrasekhar a constaté que l'odds ratio de la GEU était de 12,5 après une grossesse extra-utérine précédente et de 76,6 après deux GEU précédentes(257).

Dans notre étude, des antécédents de grossesse extra-utérine étaient présents chez 9,1% (n=12) de la population étudiée. De plus, 3,8 % (n= 3) des patientes avaient subi une chirurgie tubaire type salpingotomie.

Ces résultats concordent avec ceux de Devi et al, qui ont mené une étude rétrospective et une analyse de 79 cas de grossesses extra-utérines prises en charge médicalement de 2005 à 2020 à Ramakrishna Medical Centre, un hôpital situé dans le sud de l'Inde où ils ont constaté des antécédents de grossesse extra-utérine chez 7,7% de la population étudiée(221).

Une étude observationnelle menée en milieu hospitalier sur des patientes enregistrées de janvier 2015 à septembre 2018 dans le département OBG du centre médical à Bangalore, dans cette étude, Sinha et al ont trouvé 6% de la population étudiée avaient des antécédents de

GEU(258). De même, l'étude menée par Yadav ST et al(259) et Sindhura M, et al(260), où 2,8% et 5,06% des cas de GEU avaient respectivement des antécédents de GEU.

D'autres études ont également signalé une forte association entre les grossesses extra-utérines antérieures et la grossesse actuelle, une étude faisant état d'un taux 17 fois plus élevé chez les femmes ayant déjà eu une grossesse extra-utérine par rapport aux témoins(261). Le risque de grossesse extra-utérine avec des antécédents a été rapporté entre 2,4 et 25 dans certaines études (18,19,252).

Ainsi ,Moini et al(19), ont rapporté un risque de GEU était presque 17 fois plus élevé chez les femmes qui avaient déjà eu une GEU par rapport aux témoins (RC = 17,165, IC à 95 % = 1,89-155,67), de même Barnhart et al(18) ont indiqué que le risque d'avoir une récurrence de la GEU augmente intensément avec le nombre de GEU antérieurs (OR = 2,98 pour une GEU antérieure et OR = 16,04 pour 2 ou plus).

Une chirurgie tubaire antérieure a également été signalée comme un facteur de risque majeur de GEU(262), avec un RC estimé à 4,7 (2,4-9,5) selon une étude (19).

Cette association peut être expliquée par la persistance d'une maladie tubaire sous-jacente à l'origine de la grossesse ectopique ainsi que de nouvelles lésions tubaires résultant de son traitement, l'effet de ces facteurs de risque se cumulant d'une grossesse à l'autre peut entraîner une augmentation de l'incidence de la GEU ultérieure chez la même patiente.

Ces lésions tubaires qui peuvent être dues à une maladie inflammatoire pelvienne ou à une intervention chirurgicale tubaire antérieure, pouvant toutes empêcher le passage de l'embryon dans la trompe de Fallope.

### **I.2.5.3. Traitement inducteur d'ovulation hors FIV :**

Il existe toujours un risque plus élevé de grossesse extra-utérine chez les femmes qui ont conçu après un traitement contre l'infertilité, l'utilisation croissante du traitement inducteur de l'ovulation augmenterait l'incidence de la GEU.

Il a également été rapporté que les techniques de procréation assistée augmentent le risque de grossesse extra-utérine de 0,025 % (valeur dans la population générale) à 1 % chez les femmes ayant subi une fécondation in vitro(133,221).

L'incidence des grossesses extra-utérines après une PMA semble avoir quelque peu diminué ces dernières années(114), peut-être en raison de l'amélioration des techniques et des transferts d'embryons uniques.

Dans l'étude menée par Devi et al(221), 22,7 % de la population étudiée ayant reçu un traitement de fertilité, parmi lesquelles 2 femmes ont eu une grossesse extra-utérine après une induction de l'ovulation, 6 d'entre elles après une induction de l'ovulation avec insémination intra utérine et 2 ont eu une grossesse extra-utérine après un FIV(221).

De même Abdel Hamid et al (249), ont montré dans leur étude que 19,6 % de leur population ont reçu des inducteur de l'ovulation.

Par contre dans l'étude effectuée par Fatimetou Abdelkader(263), le taux de patientes ayant reçu les inducteurs de l'ovulation ne dépasse pas les 4,5%.

Dans notre étude, 51,5%(n=68) de la population d'étude ont reçu des inducteurs de l'ovulation. Ce pourcentage élevé peut être expliqué d'une part par la proportion des patientes ayant eu des antécédents d'infertilité, et d'autre part par la prescription abusive et non contrôlée des inducteurs de l'ovulation par certains gynécologues où l'indication de la prescription ne trouve pas sa place chez certaines malades. De nombreux couples souhaitent concevoir et face à des difficultés, se tournent rapidement vers les inducteurs de l'ovulation. Malheureusement, cette tendance est souvent exacerbée par un manque de diagnostic adéquat et d'évaluation des causes sous-jacentes de l'infertilité. Selon certaines études, une part significative des prescriptions d'inducteurs est faite sans aucune investigation approfondie, ce qui peut conduire à des traitements inappropriés.

#### **I.2.5.4. Tabagisme :**

Le tabagisme a un effet indépendant et lié à la dose sur le risque de grossesse extra-utérine. On sait qu'il affecte l'action ciliaire du nasopharynx et des voies respiratoires. Un effet similaire peut se produire dans les trompes de Fallope(264).

Concernant le tabagisme passif, Coste et al. en 1991(265) ne retrouvent pas de relation entre la survenue d'une GEU et le tabagisme du partenaire. Cependant, les études expérimentales de Knoll et Talbot (266) mettent en évidence un effet délétère du tabagisme passif sur la trompe. L'impact du tabagisme passif semble impossible à évaluer car sa quantification est très difficile. De plus, les patientes fumeuses sont aussi exposées au tabagisme passif, alors

que les études considèrent le tabagisme dans sa globalité sans tenir compte du tabagisme passif(267).

En raison des restrictions culturelles et vue qu'on est dans une société réservée, les antécédents de tabagisme actif ne sont pas révélés, tandis que le tabagisme passif a été observé dans près de 43,9%(n=58) des cas.

De même dans l'étude menée par Harish K. M et al (222), et pour des raisons culturelles, seulement 2 % des patientes fumeuses ont eu une grossesse extra-utérine dans la population d'étude.

Dans l'étude de Neelima et al (242), le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, a été observé dans près de 42 % des cas. Le tabagisme a été attribué comme l'un des facteurs de risque entraînant une grossesse extra-utérine dans 38,3 % des cas dans une étude de Handler et al et dans 58,5% des cas par Bouyer et al (20,268).

### **I.2.5.5. Maladie inflammatoire pelvienne (MIP) :**

La maladie inflammatoire pelvienne (MIP) est une maladie infectieuse et inflammatoire de l'appareil génital féminin supérieur, y compris l'utérus et les trompes de Fallope(269).

Dans la population générale, la maladie inflammatoire pelvienne est le facteur de risque le plus courant de grossesse extra-utérine. Les organismes qui attaquent préférentiellement les trompes de Fallope comprennent *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* et des germes aérobies et anaérobies. Contrairement aux espèces aérobies et anaérobies mixtes, *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis* peuvent produire des infections silencieuses. Chez les femmes atteintes de ces infections, même un traitement précoce ne prévient pas nécessairement les lésions des trompes. Dans ces cas, les trompes peuvent rester structurellement normales et perméables, mais leur fonction est compromise en raison de cils anormaux, susceptibles de provoquer un ralentissement ou un arrêt de migration de l'œuf dans les premiers stades de son développement contribuant ainsi à la survenue des grossesses extra-utérines(221).

Le facteur de risque identifiable le plus courant retrouvé dans l'étude menée par Abdelwahid Suliman et al(262) en Soudan était les infections pelviennes antérieures d'une fréquence de 29,3% (OR : 5,345, IC : 3,055-9,721). Des études antérieures ont rapporté une forte association entre la MIP antérieure et la GEU avec un OR allant de 2,0 à 10,1 (18).

Dans leur étude menée dans un hôpital de soins tertiaires à Pune en Inde, Harish K. M et al ont trouvé que des antécédents de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) ont été observés

chez 20,0 % des patientes, ce qui en fait le facteur de risque le plus courant de grossesse extra-utérine dans leur population d'étude.

Dans leur série, Madoue et al (244), ont noté 34,6% de patientes de la population d'étude avec des antécédents d'infection sexuellement transmissible.

Dans l'étude menée par Andola et al (234), des antécédents de MIP ont été observés chez 5 patientes représentant 11,9 % de tous les facteurs de risque . La MIP consécutive à une infection à *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* ou autre infection bactérienne entraîne un risque 3,3 à 6 fois plus élevé de grossesse extra-utérine(234).

L'évaluation des facteurs de risque de grossesse extra-utérine dans une population de femmes camerounaises, Assouni et al(270), ont découvert un risque 13 fois plus élevé de développer une grossesse extra-utérine chez les femmes atteintes de MIP. De même, dans une cohorte rétrospective de 30 450 patientes atteintes de MIP et 91 350 témoins, Huang et al(269), ont découvert que les patientes atteintes de MIP présentaient un risque 2,121 fois plus élevé ( $p = 0,003$ ) de développer une grossesse extra-utérine dans la région de Taiwan.

Dans notre étude, les antécédents d'infections génitales hautes ont été présentes dans 12,9% ( $n=17$ ) de la population d'étude avec 8,8% ( $n=7$ ) ayant eu des infections à germe spécifique type *Chlamydia trachomatis*.

La majorité des études antérieures ont montré que les infections génitales, c'est-à-dire les MIP, en particulier suite à des infections à *Chlamydia* et à un changement récent dans la vie sexuelle, peuvent provoquer une inflammation pelvienne et des lésions des trompes chez les groupes d'âge plus jeunes, entraînant une incidence plus élevée de grossesse extra-utérine chez les femmes jeunes, nullipares ou à faible parité.

La disparité de ces résultats avec notre étude peut être expliquée par la fréquence des comportements sexuels à risque dans certains pays occidentaux avec multiplicité des partenaires et précocité des rapports sexuels exposants ces femmes au risque des infections génitales hautes. Les études de Bouyer J et al (2003)(20) et Anorlu R I et al (2005)(248), ont trouvé des antécédents de partenaires sexuels multiples dans 75% et 68% des cas respectivement. Cela pourrait être dû à des différences dans les facteurs régionaux et socioculturels.

### **I.2.5.6. Antécédents de chirurgie pelvi-abdominale :**

Des études antérieures ont rapporté des résultats différents sur l'association entre la chirurgie abdominale ou pelvienne non tubaire et la survenue d'une GEU, de l'absence d'association à l'odds ratio allant de 2,4 à 5,0(19). De même, l'association entre les antécédents de césarienne et la GEU a un large éventail qui comprend des associations négatives et des associations positives (18).

Dans notre étude, 34,8%(n=46) ont eu des antécédents de chirurgie pelvienne dont 69,23%(n=36) ont eu des antécédents de césarienne, 19,23% (n=10) ont eu des antécédents de chirurgie pour GEU, 7,69%(n=4) ont eu des antécédents de kystéctomie ovarienne, 1,92% (n=1) ont eu des antécédents de myomectomie et 1,92%(n=1) ont eu des antécédents d'appendicectomie.

Dans l'étude menée par Moini et al(19), les femmes ayant eu des antécédents de laparotomie et d'appendicectomie étaient plus susceptibles d'avoir une GEU par rapport aux témoins. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative ( $P = 0,05$ ).

De même, les données de Barnhart et al (18) ne soutiennent pas l'association entre la chirurgie pelvienne non tubaire et la GEU (OR : 0,95 ; IC à 95 %, 0,67-1,35). De plus, les antécédents de césarienne et les antécédents de césarienne multiple ne semblent pas être associés à la GEU.

Par contre dans l'étude menée par Abdelwahid Suliman et al(262), la chirurgie pelvienne antérieure était un facteur de risque majeur pour le développement d'une grossesse extra-utérine [15,9%, OR 4,231 IC à 95% (0,871- 20,541)].

Atabong et al, Asah-Opoku et al, Louis Jacob et al ont montré une liaison significative entre la chirurgie pelvienne et le développement de la GEU(271,247,272).

L'étude menée par Ahmed Ragab a rapporté que les femmes ayant des antécédents de laparotomie et d'appendicectomie ou de kystectomie sont 4 fois plus susceptibles de développer une GEU par rapport aux témoins (OR = 4, IC à 95 % = 1,4-55,3). L'intervention chirurgicale est particulièrement significative chez les sujets qui ont déjà subi une intervention chirurgicale pour une grossesse extra-utérine ( $p = 0,014$ )(273).

Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'une intervention chirurgicale antérieure dans la région pelvienne ou sur les trompes peut provoquer des adhérences et entraver le mouvement de l'ovule, provoquant une implantation dans les trompes et d'autres site. Cette discordance entre

certaines études pourrait être liée aux degrés des adhérences et des dommages tubaires résultants de la chirurgie pelvienne antérieure.

### **I.2.5.7. Antécédents d'infertilité :**

Dans notre étude, les antécédents d'infertilité étaient présents dans 21,2% (n=28), Clayton et ses collègues. ont constaté qu'au cours des dernières années, l'incidence de la grossesse extra-utérine est en hausse chez les femmes fréquentant des cliniques d'infertilité, même en l'absence de maladie des trompes(70). La fécondation In vitro est associée à un risque de grossesse extra-utérine de 2 à 5 % et encore plus élevé si elle est associée à la maladie tubaire.

Une grossesse extra-utérine a été observée avec des antécédents d'infertilité chez 10% des patientes dans l'étude de Harish K. M et al (222).

Dans l'étude menée par Andola et al(234), des antécédents d'infertilité ont été observés chez 4 patientes, contribuant à 9,52% des facteurs de risque.

L'étude effectuée par Asah-Opoku et al au Ghana (247), a révélé que les femmes ayant des antécédents d'infertilité étaient six fois plus susceptibles de développer une grossesse extra-utérine. Il a été postulé que dans les cas d'infertilité due à des pathologies tubaires, lorsqu'une grossesse survient, elle peut s'implanter dans la trompe de Fallope. Comme il a été démontré que le facteur tubaire contribue de manière significative à l'infertilité au Ghana(274),cela pourrait expliquer l'association actuelle entre la grossesse extra-utérine et l'infertilité.

Cependant, cela est en contradiction avec l'étude de Parashi et al(252),qui n'ont trouvé aucune association entre l'infertilité et le risque de grossesse extra-utérine.

### **I.2.5.8. Contraception :**

Le risque de GEU est de l'ordre de dix fois plus élevé chez les femmes ayant un stérilet que chez les femmes n'ayant pas de contraception. En fait, le stérilet prévient mieux les GIU que les GEU. Aucune preuve ne suggère que les DIU actuellement disponibles provoquent une maladie inflammatoire pelvienne. Une explication de l'association erronée des DIU avec la grossesse extra-utérine pourrait être que lorsqu'un DIU est présent, la grossesse extra-utérine survient plus souvent que la grossesse intra-utérine, simplement parce que les DIU sont plus efficaces pour prévenir la grossesse intra-utérine que la grossesse extra-utérine, l'implantation est plus susceptible de se produire dans une localisation ectopique. Les dispositifs intra-utérins au cuivre auraient un risque de GEU supérieur à celui des dispositifs intra-utérins à la progestérone (odds ratio = 16,43 versus 4,75)(1,221). De même Une contraception par microprogestatifs pourrait avoir comme conséquence une perturbation fonctionnelle du transit

tubaire d'origine hormonale responsable d'un ralentissement du transport de l'œuf et d'une nidation ectopique. Une revue de données cliniques rapporte que la proportion de GEU en cas d'échec de la contraception est d'un cas sur 21 grossesses parmi les patientes utilisant des microprogestatifs(275).

Dans notre étude, la majorité des patientes n'étaient pas sous contraception (51,52%), uniquement 6,82%(n=9) des patientes étaient sous microprogestatives et aucune patiente n'a été sous DIU.

Dans l'étude menée par Neelima et al (242), la plupart des patientes n'utilisaient aucune méthode contraceptive, tandis que 11 d'entre elles utilisaient un DIU. Une association similaire a été trouvée entre le DIU et les contraceptifs oraux dans une étude menée par Parashi et al (252). Dans leur étude, l'utilisation du DIU augmentait le risque de grossesse extra-utérine, tandis que l'utilisation d'un contraceptif oral prévenait cette maladie.

Dans notre population la majorité des patientes n'était pas sous contraception, ceci peut être expliqué par le fait qu'une grande partie de nos patientes sont des nullipares qui sont désireuse de grossesse et que 53% de nos patientes n'ont pas eu d'enfant, de ce fait une GEU liée à un échec de la contraception n'était pas prouvé chez la majorité des patientes.

### **I.3. Données cliniques et paracliniques de la population d'étude :**

#### **I.3.1. Données cliniques de la population d'étude :**

##### **I.3.1.1. Le tableau clinique à l'admission :**

Étant une urgence gynécologique, le diagnostic précoce de la GEU permet d'éviter sa rupture et la mise en jeu du pronostic vital de la femme(224,276).

L'éventail des présentations cliniques des GEU va de la femme asymptomatique avec une grossesse extra-utérine découverte à l'échographie endovaginale à l'hémorragie intra-abdominale massive et à l'effondrement se présentant au service des urgences en état de choc hémorragique(234). Dans la littérature 6 à 10 % des patientes présentent une rupture de GEU et une hémodynamique instable (277).

La présentation clinique classique de la grossesse extra-utérine est décrite comme une triade d'aménorrhée, suivie de métrorragies et de douleurs pelviennes. Cette triade correspond à des formes évoluées et est retrouvée dans 58,50% des cas selon l'étude de Lokossou au Bénin en

2007(225). Les autres signes cliniques tels que scapulalgie, syncopes et lipothymies apparaissent tardivement et sont considérés comme des éléments de gravité en faveur d'un hémopéritoine ou d'une irritation péritonéale(1).

Dans notre étude, une triade classique de symptômes a été observée chez 25 % (n=33) des patientes. Notre résultat est cohérent avec ceux retrouvés par Ranji et al(278), dans leur étude où la triade classique n'était présente que chez 27,7 % des patientes. Quatorze patientes (11,8 %) ont présenté un état de choc.

Tandis que cette triade a été retrouvée chez 78,50% des cas selon l'étude de Randriambololona à Madagascar en 2012 , dans cette étude, les patientes consultaient tardivement et donc un retard de diagnostic(225).

Dans leur étude, Andola et al (234), la triade classique de symptômes a été observée chez 40,47 % des patientes .

Dans l'étude menée par A. Achour et al(243), dans le Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis (CMNT), la triade douleur pelvienne, aménorrhée et métrorragie était retrouvée chez 67,5% des patientes (n=27/40).

Les douleurs abdominales sont le symptôme le plus retrouvé chez les patientes présentant une grossesse extra-utérine, dans 74 à 92 % des cas(38). Elles sont dues à une irritation du péritoine par une trompe de plus en plus dilatée ainsi que par la formation d'un hémopéritoine (225). Cependant, elles n'ont été retrouvées que dans 17,42%(n=23) des cas dans notre étude. Cela peut être dû à un diagnostic précoce. Les métrorragies ont été retrouvées dans 24,4 % des cas dans notre étude. Ce signe fréquemment retrouvé n'est pas pathognomonique d'une grossesse extra-utérine et peut être retrouvé dans les fausses couches ou les menaces d'avortement. La distinction basée sur la couleur, l'abondance et la récurrence est difficile à établir (28).

Dans l'étude de Lawani et al, les douleurs abdominales basses étaient la manifestation clinique la plus fréquente avec 80 % de la population, et elles sont souvent secondaires à la rupture en raison d'un diagnostic et d'une présentation tardifs. Les autres manifestations cliniques comprenaient l'aménorrhée secondaire (79 %) et les saignements vaginaux (65,4 %) (224).

L'aménorrhée secondaire est retrouvée dans 75 à 95% des cas selon les études. Mais ce symptôme n'est généralement pas un motif de consultation s'il n'est pas associé à l'un des

signes précédemment décrits (28). Elle est parfois méconnue par la patiente car les métrorragies peuvent être prises pour des menstruations.

Dans notre étude, un nombre important de patientes présentaient une aménorrhée secondaire, elle a été retrouvée dans 97,73 % (n=129) des cas.

Ces résultats ont été étayés par les résultats de l'étude menée par Yadav A et al (236), dans lesquels 93,15% des cas présentaient une aménorrhée, en comparaison avec l'étude de Prasanna et al(279), 96% des patientes avaient des antécédents d'aménorrhée.

Randriambololona (225), Nabil (280) et DohbiT (235) rapportent 100% d'aménorrhée mais avec des variations sur les proportions de douleurs pelviennes et de métrorragies. Vanitha (123) et Parashi (252) par contre rapportent que les douleurs pelviennes et les métrorragies restent les motifs les plus fréquemment rapportés par les patientes chez qui la GEU est diagnostiquée.

Malgré les améliorations apportées au diagnostic et à la prise en charge, la rupture de grossesse extra-utérine continue d'être une cause importante de mortalité et de morbidité liées à la grossesse. Entre 2011 et 2013, les ruptures de grossesse extra-utérine représentaient 2,7 % de tous les décès liés à la grossesse et constituaient la principale cause de mortalité liée aux hémorragies(281). Le taux de rupture des GEU est d'environ 15 % dans les pays occidentaux (32), avec une étude rétrospective montrant une augmentation du taux de rupture pendant la pandémie de COVID-19(282).

Dans notre étude, 12,9 % (n=17) des patientes ont présenté un état de choc hémorragique, le choc hémorragique est une insuffisance circulatoire aiguë suite à une spoliation sanguine majeure et durable(252). Ce taux est similaire aux résultats de Andola et al qui ont trouvé 16,66%(n=7) de la population se présentaient en état de choc.

Alaa Aldin Abdel Hamid et al( Assuit, Egypt en 2017)(249), ont rapporté 25% de pâleur cutanéomuqueuse et des signes de choc par hémorragie interne, A. Achour et al à Tunis en 2015 (243), ont noté 7,5% de signes de choc par hémorragie interne, Ranji et al. dans le Journal d'Obstétrique et de Gynécologie d'Inde 2018(278), ont rapporté un taux de 27,7% tandis que Hussam Zain et al, à Majmaah en Arabie Saoudite, en 2019(283), ont rapporté un taux de 26,4%. Yadav et al(236), ont rapporté que 8,21% des patientes présentaient des signes de choc hémorragique.

L'état hémodynamique des patientes de notre étude au moment du diagnostic est le plus souvent satisfaisant car la plupart des GEU sont diagnostiquées avant la rupture tubaire. En

cas d'état de choc, ce dernier est dû à une anémie aiguë suite à l'inondation péritonéale après la rupture de la GEU. Ceci peut être expliqué par un retard diagnostic causé par une consultation tardive voire même une erreur diagnostique. La majorité des patientes qui arrivaient en état de choc, résidait dans des zones rurales où l'accès à la consultation spécialisée est limité ce qui les a poussées à consulter chez des médecins généralistes pour faire leur suivi ou bien de retarder leur RDV de control à cause d'une limitation financière ou par non disponibilité des médecins gynécologues obstétriciens dans leur entourage. Ces patientes ont été transférées de leur secteur d'origine dans le cadre de l'urgence vu l'altération de leur état clinique.

Plus récemment, il a été rapporté qu'un tiers des femmes atteintes d'une grossesse extra-utérine ne présentent aucun signe clinique et 9 % n'ont aucun symptôme(123).

Dans notre étude, 31,1%(n=41) des patientes ne présentaient aucune symptomatologie associée à l'aménorrhée secondaire et ceci s'explique toujours par le diagnostic précoce de la GEU chez la majorité de nos patientes.

### **I.3.1.2. L'âge gestationnel :**

Le diagnostic de la GEU est souvent porté entre la 6ème et 9ème semaine de gestation. Ceci est lié au début de la symptomatologie à type de douleur ou de métrorragie (243). Selon Murray et ses collaborateurs(284) en 2005, l'âge gestationnel de découverte d'une GEU varie de 6 à 10SA. Dans notre étude l'âge gestationnel moyen était de  $45\text{jr} \pm 6,89\text{jr}$  ( $6\text{SA} + 3\text{jr} \pm 0,98\text{SA}$ ) avec un AG maximum de  $59\text{jr}$  ( $8\text{SA} + 3\text{jr}$ ) et un AG minimum de  $35\text{jr}$  ( $5\text{SA}$ ) et une AG médian de  $44\text{jr}$  ( $6\text{SA} + 2\text{jr}$ ). La grande majorité des patientes (74,2%, n=95) ont eu un AG entre [5SA-7SA], par contre 25,8% (n=33) ont eu un AG entre [7SA+1jr - 9SA]. Nos résultats concordent avec ceux rapportés par Claude Cyrille et al(3), qui ont décrit un âge gestationnel médian de 6 semaines d'aménorrhée, avec des extrêmes allant de 4 semaines à 12 semaines d'aménorrhée.

Dans la série de RANDRIAMBOLOLONA et al(225), l'âge gestationnel moyen était de 8SA avec des extrêmes de 5 et 20SA.

De même dans l'étude effectuée dans la Thaïlande en 2020(253), l'AG moyen au moment du diagnostic chez les patientes atteintes de GEU était de  $52,6 \pm 16,1$  jours ( $7,5 \pm 2,3$  semaines). Ces résultats partagent des similitudes avec une étude de Saxon et al, dans laquelle les AG moyens au diagnostic d'une trompe non rompue et de ceux avec une trompe rompue étaient respectivement de  $6,9 \pm 1,9$  et de  $7,2 \pm 2,2$  semaines(285).

Selon l'étude de Sinha et al (258), environ deux tiers des cas (65,5 %) de GEU présentaient une période d'aménorrhée comprise entre 5 et 8 semaines dans cette étude. Cette découverte était aussi similaire à l'étude menée par Bansal N,et al (237), où 54,5% des cas présentaient une aménorrhée < 8 semaines et Saritha K,et al(286), où 68,1 % des cas présentaient une aménorrhée entre 7 et 8 semaines.

De même les résultats de Achour et al (243), corroboraient cette assertion avec un terme compris entre 6SA et 9SA au moment du diagnostic.

### **I.3.2. Données paracliniques :**

Selon le CNGOF(51), une grossesse extra-utérine est fortement suspectée lorsque le taux d'HCG est supérieur à 1500 mUI/ml et qu'il n'y a pas de sac gestationnel intra-utérin à l'échographie endovaginale. En dessous de ce seuil, le dosage de l'HCG n'est pas informatif et doit être répété après 48 heures dans un même laboratoire ce qui permet la comparaison des taux ; la cinétique de l'HCG est beaucoup plus utile que le taux. La stagnation ou la faible progression du taux évoque la GEU sans cependant l'affirmer. Toutefois, sa progression normale (doublement du taux à 48 heures) n'élimine pas la GEU. Quelles que soient les circonstances, la confrontation de l'évolutivité biologique et de l'évolutivité échographique est indispensable. L'échographie endovaginale est une méthode standard pour le diagnostic de la GEU(287), et la détection précoce grâce aux améliorations de cette modalité d'imagerie a réduit la mortalité et la morbidité(288). L'échographie endovaginale a une spécificité de 99 % et une sensibilité de 69 % (289).

#### **I.3.2.1. Données de l'échographie :**

La disponibilité généralisée de l'imagerie échographique au cours des deux dernières décennies a radicalement modifié la pratique de l'obstétrique et de la gynécologie(234).Malgré cela, environ la moitié des femmes avec un éventuel diagnostic de grossesse extra-utérine ne reçoivent pas de diagnostic lors de leur première présentation(290).Un diagnostic précoce réduit le risque de rupture des trompes et permet de recourir à des traitements médicaux et conservateurs.

La confirmation échographique d'une grossesse extra-utérine n'est possible que si nous identifions un sac gestationnel latéro-utérin avec ou sans embryon (activité cardiaque positive ou non) ou vésicule vitelline ;ce signe n'est cependant observé que dans 10 à 20 % des cas (291). D'autres signes échographiques indirects de grossesse extra-utérine sont la vacuité utérine, une masse latéro-utérine non spécifique et un hémopéritoine(27). En raison de la

disponibilité accrue d'échographe avec sonde endovaginale à haute résolution au début du premier trimestre, plus de 80 % des grossesses extra-utérines sont maintenant détectées avant la rupture et plus de 50 % sont diagnostiquées chez les femmes asymptomatiques par échographie endovaginale seule(221).

Dans notre étude, l'échographie a été systématiquement faite à toutes nos patientes par voie abdominale et endovaginale. Dans notre étude, l'échographie initiale avait permis d'objectiver une image latéro-utérine hétérogène dans 78,6% des cas (n=103), associée à une activité cardiaque fœtale dans 8,4% des cas (n=11), un hématosalpinx a été retrouvé dans 21,4% des cas (n=28) et un épanchement intra-péritonéal dans 55,7% des cas (n=73), dont 63,5%(n=47) d'entre eux avaient un épanchement de faible abondance, 16,2%(n=12) avaient un épanchement de moyenne abondance et 20,3%(n=15) avaient un épanchement de grande abondance.

Dans l'étude menée par Achour et al (243), l'échographie initiale avait objectivé une image latéro-utérine hétérogène associée à un épanchement au niveau du cul de sac de Douglas dans 30 cas (75%), ce qui est similaire à notre étude .

Mathlouthi et al (292), ont trouvé dans leur étude qu'une image évocatrice d'hématosalpinx a été observée dans 71% des cas. La taille moyenne de l'hématosalpinx était de 30,5mm avec des extrêmes allant de 13 à 60mm. Un hémopéritoine était observé dans 64.5% des cas. L'épanchement était jugé important dans 23.2% des cas. Un sac gestationnel ectopique avec couronne trophoblastique et vésicule vitelline et un embryon a été retrouvée dans 9 cas (4.5%).

Selon Hakim-H et al (27), une masse utérine latéro-utérine a été retrouvée dans 32,1 % des cas. 40,9% des patientes avaient un hémopéritoine de faible abondance.

Dans l'étude menée par Randriambololona et al(225), une échographie pelvienne était réalisée chez 100 patientes (93,46% des cas) et retrouvait des signes indirects en faveur d'une GEU dans 80,04% des cas tandis que dans 17,75% des cas, un sac gestationnel extra utérin contenant un embryon était retrouvé.

Par contre, dans l'étude menée par Samantaray et al (58), l'hémopéritoine a été objectivé chez 83% de la population étudiée, de même Randriambololona et al(225), ont constaté qu'un épanchement péritonéal ou hémopéritoine était retrouvé dans 72,89% (78 patientes).

Ceci peut être expliqué par un diagnostic tardif de la majorité des patientes qui se sont présentées à la consultation d'urgence dans un tableau d'une rupture de GEU.

Dans notre étude, la taille moyenne de la masse latéro-utérine était de  $1,97\text{cm} \pm 0,508\text{cm}$ , la taille maximale était de  $3,4\text{cm}$  et la taille minimale était de  $1\text{cm}$  avec une médiane de  $1,8\text{cm}$ .

De même, la taille moyenne de l'hématosalpinx était de  $4,66\text{cm} \pm 1,452\text{cm}$ , la taille maximale était de  $8\text{cm}$  et la taille minimale était de  $3\text{cm}$  avec une médiane de  $4,30\text{cm}$ .

### **I.3.2.2. Taux sérique de $\beta$ -hCG :**

Dans les grossesses extra-utérines, les niveaux sériques de  $\beta$ -hCG sont généralement faibles et par conséquent, même si le test de grossesse urinaire est négatif, il vaut la peine de faire une  $\beta$ -hCG sérique, si une grossesse extra-utérine ou une grossesse de lieu inconnu est fortement suspectée. Alors que lors d'une grossesse normale, les taux de  $\beta$ -hCG du premier trimestre augmentent rapidement, avec un doublement environ tous les deux jours, la grossesse extra-utérine peut se présenter avec des taux croissants, en baisse ou stabilisants(221).

la femme doit être étroitement surveillée car il est possible qu'une grossesse extra-utérine se rompe, même avec des taux de  $\beta$ -hCG très bas(61). Il est aujourd'hui démontré que le risque de rupture tubaire n'est pas proportionnel au taux de  $\beta$ hCG. Dans une série de 693 GEU, la distribution des valeurs de  $\beta$ 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  $\beta$ hCG inférieur à  $100 \text{ UI/l}$ (285).

Dans notre étude le taux moyen de  $\beta$ -hCG est de  $2549,30\text{UI} \pm 2454,43$  avec un taux minimum de  $588,00$  et un taux maximum de  $20213,00$ , le taux médian de  $\beta$ -hCG est  $2050,50\text{UI}$

La majorité des patientes avaient des taux de  $\beta$ -hCG  $< 3000 \text{ mIU/ml}$  avec  $50\%(n=66)$  de la population étudiée ont eu un taux de  $\beta$ hCG entre  $1000 \text{ mIU/ml}$  et  $3000 \text{ mIU/ml}$ .

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude de Devi et al(221) qui ont constaté que la majorité des patientes  $65/79$  avaient des taux de  $\beta$ -hCG  $< 3000 \text{ mIU/ml}$ .

## **I.4. Données thérapeutiques :**

### **I.4.1. Modalité thérapeutique :**

Historiquement, en ce qui concerne le traitement proprement dit de la GEU, il est passé par trois étapes : la laparotomie dans les années 1970, la coelioscopie dans les années 1980 et le traitement médical dans les années 1990 (225).

Le traitement de la GEU fait appel à différentes stratégies thérapeutiques, telles que la prise en charge expectative (en suivant les taux des  $\beta$ -gonadotrophine chorionique humaine ( $\beta$ -hCG) jusqu'à sa négativation), le traitement médical (au méthotrexate) et la chirurgie (293,294).

Le choix du traitement en cas de grossesse extra-utérine a été déterminé par de nombreuses études et recommandations dans la littérature(57). De nombreux scores sont utilisés pour décider du traitement en cas de grossesse extra-utérine : Carson et Buster, Elito et Fernandez. Cependant, ces scores ne sont pas couramment utilisés car les taux de progestérone sont nécessaires et rarement disponibles. C'est pourquoi le score de Fernandez modifié est plus fréquemment utilisé (27). Notre attitude thérapeutique se conforme aux recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français(51,130).

En milieu clinique, divers facteurs tels que l'âge de la patiente, l'état de la trompe, le taux sérique de  $\beta$ HCG et le désir de fertilité ultérieure affectent la modalité thérapeutique finalement sélectionnée pour la prise en charge de la GEU(293,295). Dans certains cas, la décision dépend uniquement de la préférence de la patiente. Il est toutefois souligné qu'il serait plus approprié de choisir des traitements conservateurs chez les patientes présentant des facteurs de risque d'infertilité. Il est recommandé de choisir le traitement en fonction des caractéristiques cliniques de la patiente, de la présence d'une rupture des trompes et des taux sériques de  $\beta$ hCG (240).

Dans notre étude 75% (n=99) de la population ont reçu un traitement médical au MTX et 25% (n= 33) ont bénéficié d'un traitement chirurgical en première intention. Parmi les 99 malades ayant été traitées médicalement, 20,2%(n=20) ont présenté un échec thérapeutique avec passage à la chirurgie.

Au total, 59,85%(n=79) des patientes ont bénéficié d'une prise en charge médicale par le MTX et 40,20% (n=53) des patientes ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

Ces résultats ont montré que la grande majorité de nos patientes recevaient un traitement conservateur par MTX, ceci peut être expliqué par les progrès récents dans le diagnostic précoce de la grossesse extra-utérine grâce en particulier à l'échographie endovaginale à haute résolution qui présente une sensibilité et une spécificité élevées, combinée à une  $\beta$ hCG sérique quantitative très sensible et qui ont conduit à une diminution significative de la morbidité et de la mortalité et qui ont permis d'appliquer un traitement conservateur au lieu d'un traitement chirurgical. C'est-à-dire qu'une prise par un traitement médical peut être effectué en première intention chez les patientes présentant les critères d'éligibilité réduisant ainsi la nécessité d'une intervention chirurgicale(57,203,296).En outre, un diagnostic plus précoce donne aux praticiens plus de temps pour envisager une planification de traitement optimale susceptible d'avoir un impact minimal sur la fertilité future(296).

Nos résultats sont cohérents avec d'autres études antérieures ; dans l'étude menée par Yildiz Akdas Reis et al en Turquie (57), après application des critères d'exclusion, 260 patientes nullipares atteintes de GEU ont été incluses dans cette étude. Les patientes ont été divisées en trois groupes en fonction de leurs modalités de traitement finales (prise en charge expectative, traitement au méthotrexate et salpingectomie), la grande majorité des patientes (61,9 %, n=161) ont reçu un traitement par MTX. La chirurgie a été réalisée chez 32,3 % (n=84) des patientes, tandis que les 15 autres patientes (5,8 %) ont été pris en charge de manière expectative.

Dans une étude rétrospective monocentrique menée entre janvier 2014 et décembre 2018 au service d'obstétrique et de gynécologie de l'hôpital militaire de Tunis,91 patientes ont été diagnostiquées avec des grossesses extra-utérines. Parmi ces patientes, 61,5 %, (n=56) ont été considérés comme éligibles au traitement médical par le méthotrexate(27).

L'étude menée dans le département d'obstétrique et de gynécologie à l'hôpital de formation et de recherche en santé des femmes d'Ankara, Turquie ; sur les 272 personnes diagnostiquées avec une grossesse extra-utérine, 202 patientes ont été incluses dont 55,9 % (n=128) des patientes ont reçu un traitement médical par méthotrexate et 36,6 %(n=74) ont été traitées chirurgicalement, ces résultats concordent avec notre étude(31).

De même dans l'étude menée par Yousefnezhad et al (227), sur les 114 femmes, 21 patientes (18,4 %) avaient été traitées par chirurgie, tandis que 93 patientes (81,6 %) avaient reçu le traitement médicamenteux par MTX. Ces résultats ont montré aussi la prédominance du groupe de patientes traitées médicalement pour une GEU.

#### **I.4.1.1. Déroulement du TRT chirurgical :**

##### **I.4.1.1.1. La voie d'abord chirurgicale :**

Concernant le traitement chirurgical, la méthode radicale (salpingectomie) et la technique conservatrice (salpingotomie) par laparotomie ou laparoscopie sont les deux approches chirurgicales les plus courantes(297). La laparoscopie est devenue actuellement le gold standard pour le traitement de la GEU (38,297). Ces dernières années, beaucoup de progrès ont été réalisés en vue d'améliorer la prise en charge et le pronostic de la GEU. Ainsi, le traitement médical et la chirurgie coelioscopique conservatrice permettent, dans les formes précoces, d'améliorer la conduite à tenir globale et la fertilité ultérieure(244).

La laparotomie est par contre réservée pour les patientes présentant une GEU rompue avec un état hémodynamique instable (243) , les contre-indications générales et locales de la coelioscopie, les conversions secondaires pour difficulté d'hémostase et plus relativement l'importance de l'hémostase péritonéale. En tout cas la concertation entre chirurgien et anesthésiste est un élément important du choix de la voie d'abord(51).

A travers la littérature africaine (225,244,298,299), les chercheurs ont rapporté que tous les cas de GEU candidats à un traitement chirurgical sont sujets à la laparotomie. Notre taux de laparotomie rejoint les données existantes en Afrique et celui-là est lié au plateau technique de notre service dépourvu de colonne de coelioscopie ; la laparotomie reste la seule attitude salvatrice pour la pratique du TRT chirurgical de la GEU à notre niveau.

##### **I.4.1.1.2. Siège de la GEU en peropératoire :**

Dans notre étude, parmi les patientes ayant subi une prise en charge chirurgicale, 66%(n=35) ont eu une localisation ampullaire de leur GEU, 32,1%(n=17) de localisation isthmique et 1,9%(n=1) de localisation pavillonnaire.

Selon la littérature, la classification anatomique des grossesses extra utérines retrouve une dominance des grossesses ampullaires(123,299) ,ce qui concordait avec nos résultats.

D'après les résultats de Lawani et al(224), le site le plus fréquent de grossesse extra-utérine était la région ampullaire de la trompe de Fallope, qui a également été signalée comme le site le plus fréquent par d'autres études.

L'étude menée par Achour et al(243), confortait cette constatation avec 77,5% de grossesse ampullaire.

De même l'étude menée par Ranji et al(278), sur les 97 grossesses extra-utérines tubaires, 31 étaient ampullaires, huit étaient à la jonction isthmo-ampullaire, quatre étaient isthmique et trois étaient pavillonnaire, ce qui concordaient avec nos résultats.

### **I.4.1.1.3. Type du TRT chirurgical :**

Dans notre étude, parmi les patientes ayant reçu un traitement chirurgical, 69,8%(n=37) ont reçu un traitement radical type salpingectomie et 30,2% (n=16) ont reçu un traitement conservateur type salpingotomie.

Nous avons noté une variation substantielle dans la prise en charge des grossesses extra-utérines dans notre service. Bien que le taux de prise en charge médicale par méthotrexate soit en augmentation, parmi les femmes qui ont subi une intervention chirurgicale, la salpingotomie conservatrice des trompes a été utilisée moins fréquemment.

Dans de nombreuses études les patientes préféraient dans leur majorité un traitement conservateur plutôt qu'un traitement radical malgré le risque potentiel de persistance de tissu trophoblastique et la possibilité de récurrence de la GEU du même côté (300).

Le choix entre le traitement radical et conservateur se fonde avant tout sur l'importance des lésions tubaires, bien que la sévérité de celles-ci ne soit pas une indication formelle à un geste radical. L'âge de la patiente et son désir de grossesse sont des éléments importants de la discussion (51).

Dans notre étude, la chirurgie radicale a été pratiquée pour les patientes présentant une trompe controlatérale macroscopiquement saine, une rupture tubaire avec relativement plus d'hémopéritoine et chez des multipares, tandis qu'une chirurgie conservatrice comme la salpingotomie a été pratiquée pour les cas avec altération de la trompe controlatérale et chez les nullipares. Dans notre étude, 81,1%(n=43) des patientes traitées chirurgicalement ont eu une trompe macroscopiquement saine contre 18,9%(n=10) qui ont eu une trompe pathologique ou absente. À noter aussi que 75,7%(n=28) des patientes traitées par salpingectomie ont eu une trompe controlatérale macroscopiquement saine et 59,5%(n=22) des patientes traitées par salpingectomie ont eu entre [1-2] enfants. Tandis que dans le groupe des patientes traitées par salpingotomie, 62,5% n'ont pas eu d'enfants vivants.

Au Cameroun, Dohbit et al (235) ont rapporté 63,8% de salpingectomie. A. Achour et al(243) ont noté un taux de salpingectomie de 87,5% versus 12,5% de traitement conservateur. Ce qui est cohérent avec nos résultats.

Certains auteurs (225,299) ont rapporté un taux de traitement radical variant entre 80,3% et 95%. Les facteurs tels que : l'état des annexes en per opératoire, la parité antérieure des patientes et le désir de grossesse ultérieure pourraient expliquer ces attitudes conservatrices ou non. De même, cette fréquence élevée du traitement radical peut être attribuée au fait que la plupart des patientes se sont présentées à la consultation des urgences tardivement, principalement après une rupture des trompes(55).

#### **I.4.1.1.4. Surveillance du TRT chirurgical :**

En cas de traitement conservateur (salpingotomie) un suivi par  $\beta$ hCG doit être effectué afin de dépister une stagnation ou une réascension en faveur d'une persistance du trophoblaste qui a été détectée dans 5 à 15 % des cas dans certaines études(38),ce qui justifie un traitement complémentaire par méthotrexate(243,28). Après un traitement radical, la surveillance par  $\beta$ hCG est souvent inutile(244). Notre attitude rejoint cette affirmation avec un suivi systématique de  $\beta$ hCG pour toutes les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur.

Dans notre étude, les patientes ont été suivies en fonction du taux de  $\beta$ HCG, dont deux patientes ont eu besoin d'une injection de MTX après un traitement chirurgical conservateur, mais aucune seconde intervention chirurgicale n'était nécessaire.

Nos résultats sont similaires à ceux de Poordast et al (38), qui ont montré que les patientes ayant subi une salpingotomie ont été suivies en fonction du taux de  $\beta$ hCG, aucune patiente ne présentait des signes de persistance trophoblastique et aucun traitement n'était nécessaire, tel que le méthotrexate ou une seconde intervention chirurgicale.

#### **I.4.1.2. Déroulement du traitement médical :**

##### **I.4.1.2.1. Succès du TRT médical :**

Le MTX est une modalité de traitement sûre et efficace pour les patientes présentant des critères appropriés pour le TRT médical. Le protocole MTX à dose unique est la méthode la plus couramment utilisée pour certaines patientes atteintes de GEU.

L'efficacité du traitement médical varie entre 65 et 95 % (moyenne pondérée 82 %) dans la littérature (101,105,296,301,302). Dans notre étude, le taux de succès du traitement par MTX était de 79,8%, nos résultats sont cohérents avec ces données de la littérature.

Parmi les patientes traitées médicalement au MTX avec succès, 81,0% (n=64) ont reçu une seule injection de MTX et 19,0% (n=15) ont eu besoin à une deuxième injection. Autrement dit, nous avons signalé un succès de 82,1%(n=64) chez les patientes traitées par une seule

injection de MTX et un succès de 71,4%(n=15) chez les patientes ayant reçu deux injections de MTX.

Dans l'étude menée par Beguin et al (296), les chercheurs ont signalé un succès après une injection chez 67 % des patientes. Une deuxième injection a traité avec succès 89 % des patientes restantes. Un échec thérapeutique a été observé chez 20 % des patientes.

Ce taux est similaire au taux de réussite décrit dans l'étude rétrospective de Bonin et al. (2017) (74), qui ont mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique sur des femmes admises dans le service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital de la femme et de l'enfant à Lyon, en France, entre février 2008 et novembre 2013. 400 femmes ont reçu du méthotrexate pour une grossesse extra-utérine. Le protocole de traitement médical a été efficace pour 314 patientes, soit un taux de réussite global de 78,5%. Une dose unique de méthotrexate a été suffisante pour 63,5 % des patientes et une deuxième dose a été efficace pour 73,2 % des autres patientes.

Ainsi que chez Levin et al(216), avec un taux de réussite de 62,7 % après une dose unique de MTX. Orozco et al. (2015)(215), dans leur étude prospective, ont démontré un taux de réussite global de 88,1 % tandis que plus récemment Barbier et al. (2019) (303), ont décrit un taux de réussite global de 79,1 % .

Nos résultats concordent aussi avec ceux d'autres études récentes où des protocoles similaires à dose unique ont été utilisés dans des séries comprenant plus de 100 femmes : entre 2011 et 2014, Rabischong et al (304), Sagiv et al (305), Skubisz et al(306),et Helmy et al (307) ont rapporté des taux de réussite respectivement de 75,4 % sur une série de 419 patientes, 70 % sur 238 patients, 71 % sur 206 patientes et 81,8 % sur 198 patientes.

La différence dans les taux de succès dans ces études pourrait s'expliquer par la variabilité des critères d'inclusion et de la définition de l'échec. De nombreuses études ont confirmé qu'il existe une corrélation positive entre les taux initiaux d'HCG et la probabilité de succès du traitement médical. Les échecs ont été plus souvent rapportés avec un taux d'HCG supérieur à 1000 mUI/ml pour Stika et al. (308), 2000 mUI/ml pour Sagiv et al. (305) et 5000 pour Menon et al. (119).

Dans notre étude il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la survenue d'un échec du traitement médical au MTX et le taux de  $\beta$ hCG avec une p-value=0,092. Ceci peut être expliqué d'une part par que la majorité des patientes traitées médicalement ont eu

des taux de  $\beta$ hCG pas trop élevé dont 52,5%(n=52) ont eu un taux de  $\beta$ hCG entre [1000-3000][mUI/ml, de plus le seuil le plus utilisé actuellement est de 5 000 mUI/ml. D'autre part, la définition de l'échec du traitement médical de la grossesse extra-utérine varie selon les auteurs, dans notre étude, l'échec se produit lorsque nous avons eu recours au traitement chirurgical (une deuxième injection de MTX n'est pas considérée comme un échec), et il a été rapporté chez 20,20% des cas traités médicalement.

Les causes d'échec les plus rapportées sont les douleurs abdominales aiguës, l'augmentation de l'abondance de l'hémopéritoine, la suspicion d'une rupture tubaire, une évolution défavorable du taux d'HCG et le refus de la patiente de recevoir une nouvelle injection de MTX (309).

#### **I.4.1.2.2. Echec du TRT médical :**

Dans notre étude, parmi les 99 patientes traitées par MTX, 20,2% (n=20) ont subi une intervention chirurgicale pour échec thérapeutique au MTX, soit elles ont présenté un saignement intrapéritonéal suggérant une rupture des trompes ou n'ont pas répondu malgré l'adjonction d'une deuxième injection. Parmi les patientes du groupe traité par MTX, 78,8%(n=78) des patientes ont reçu une seule injection de MTX et 21,2%(n=21) des patientes ont eu besoin d'une deuxième dose de MTX.

Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude menée par Akdas Reis et al (57), parmi les patientes du groupe traité par MTX(n=183), 44 patientes (24,1 %) ont eu besoin d'une deuxième dose de MTX, tandis que seulement trois patients (1,7 %) ont eu besoin d'une troisième dose.

On peut dire que le plus grand risque pour les femmes recevant du MTX pour une gestation extra-utérine est la rupture des trompes(310).

Dans notre étude, parmi les patientes ayant reçu un traitement médical par MTX, une rupture des trompes est survenue chez 13,1 % (n=13) des patientes suivant un traitement par MTX. Le risque de rupture des trompes après un traitement au MTX varie de 7 à 14 %(57). Il n'existe aucun outil précis pour prédire la rupture des trompes chez les patientes recevant un traitement au MTX. De plus, la plupart des patientes présentant une GEU non rompue ressentent des douleurs pelviennes, et il est difficile d'identifier les cas de rupture de GEU en se basant uniquement sur des symptômes tels que des douleurs pelviennes(310,311).Selon Rabischong et al. (2011) (131)et Levin et al. (2019)(216), les douleurs pelviennes après injection de MTX sont un symptôme attendu et ne sont pas toujours un signe de complication.

Nos résultats rejoignent ceux retrouvés par Yildiz Akdas Reis et al (57), dans leur étude, avec une rupture des trompes qui s'est produite chez 12 % (n=22) des patientes suivant un traitement médical par MTX.

#### **I.4.1.2.3. Effets secondaires du MTX :**

Le méthotrexate peut provoquer de multiples effets indésirables tels que stomatite, colite, nausées, douleurs abdominales, vomissements, leucopénie et élévation transitoire des enzymes hépatiques(27). Ces complications sont dose-dépendantes et sont observées dans 61 % des cas en cas de schéma thérapeutique à doses multiples et dans 5 à 24 % des cas en cas de schéma thérapeutique à dose unique (312). Dans notre étude, des effets indésirables ont été signalés dans 28,28 %(n=28) des cas. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés dans l'étude menée par Hakim H et al (27), qui ont constaté des effets indésirables chez 31% des cas de la population d'étude.

### **I.5. Données du suivi post thérapeutique :**

#### **I.5.1. Hystérosalpingographie (HSG) :**

L'évaluation de l'état tubaire est d'une grande valeur et peut aider à mieux évaluer les issues de la grossesse et à améliorer le pronostic. D'un point de vue radiographique, l'HSG est une étude simple, sûre, peu invasive et rentable de la cavité utérine et des trompes de Fallope. Bien que l'HSG soit utilisée depuis plusieurs années pour l'évaluation des trompes et malgré les inconvénients et les doutes sur son interprétation, l'HSG est considéré comme un bon examen pour évaluer la perméabilité des trompes(313).

les méta-analyses ont montré que sa sensibilité et sa spécificité étaient respectivement de 65% et 83 %, ce qui indique que la spécificité de l'HSG est élevée pour le diagnostic des occlusions tubaires mais faible pour les cas d'adhérences(314).

Nos patientes ont été revues avec leurs comptes rendus et clichés d'HSG faite au-delà du 3ème mois après le traitement réussi de la GEU(37), en l'absence de survenue d'une nouvelle grossesse.

Dans notre étude, l'HSG a montré un taux de perméabilité tubaire de 84,8%(n=112) dans la trompe controlatérale, avec 87,3%(n=69) des patientes traitées médicalement ont une bonne perméabilité tubaire controlatérale, 81,3%%(n=13) des patientes traitées par salpingotomie et 81,1%(n=30) des patientes traitées par salpingectomie.

Le taux de perméabilité de la trompe homolatérale était de 47,7 % (n=63), dont 74,4% (n=59) des patientes traitées médicalement ont eu une bonne perméabilité tubaire contre uniquement 25% uniquement du groupe de patientes traitées par salpingotomie ont eu une bonne perméabilité tubaire homolatérale.

Dans l'étude menée par Fariba Seyedoshohadaei et al(315), après l'administration de méthotrexate pour la grossesse extra-utérine, le taux de perméabilité des trompes était de 75% dans l'hystérosalpingographie. En 2005, Elito et al(313), ont étudié la perméabilité des trompes par hystérosalpingographie, après le traitement d'une grossesse extra-utérine par injection de méthotrexate, la perméabilité des trompes homolatérales chez les patientes traitées par méthotrexate était de 84 % et celle de des trompes controlatérales était de 97 %. En 2006, Elito Junior et al (316), ont comparé la perméabilité des trompes (par hystérosalpingographie) après la chirurgie à celle des patientes traitées par le méthotrexate. Trente patientes ont reçu une injection intramusculaire à dose unique de méthotrexate (50 mg/m<sup>2</sup>) et 35 patientes ont subi la méthode de salpingotomie. La fréquence de la perméabilité tubaire homolatérale chez les patientes traitées par méthotrexate était de 84 % et chez les patientes traitées par salpingotomie, elle était de 83 %. Le taux de réussite de la perméabilité tubaire avec le méthotrexate était le même que celui de la chirurgie.

Alkhafajy et al (317),ont évalué la perméabilité tubaire (à l'aide de l'hystérosalpingographie), ils ont constaté que l'obstruction des trompes controlatérales était de 11,5 % dans le groupe de traitement chirurgical et de 5,8 % dans le groupe de traitement médical. Les chercheurs ont considéré que le traitement chirurgical était plus à risque de mauvaise perméabilité tubaire que le traitement médical.

### **I.5.2. Le taux de conception :**

**Tableau 76: Taux de conception après grossesse extra-utérine dans différentes études.**

| Auteur                                | Lieu d'étude    | Taux de conception |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|
| Notre étude (2024)                    | CHU Constantine | 66,7% (n=88)       |
| Azadeh<br>Yousefnezhad<br>(2017)(227) | Iran            | 62.28%(n=71)       |
| Veena KS (2015)(17)                   | Inde            | 75% (n=48)         |
| Aysegul Bestel<br>(2023)(240)         | Turquie         | 82.5% (n=544)      |
| Senem Arda düz<br>(2021)              | Turquie         | 83,2 % (n=84)      |
| ATADE S.R (2023)                      | Bénin.          | 61,33%(n=147)      |
| Zahra Asgari 2020<br>(n=194)(11)      | Iran            | 46,3%(n=90)        |
| Esther H.G. Park<br>(2016)(318)       | Royaume-Uni     | 65,3 % (n=147)     |
| Bruno Kenfack<br>2015(55)             | Cameroun        | 41% (n=23)         |

La grossesse extra-utérine reste l'une des principales causes de mortalité maternelle au cours du premier trimestre de la grossesse. Un diagnostic et un traitement précoces ont permis une prise en charge médicale et un traitement peu invasif.

Les options de traitement doivent être sélectionnées en fonction de leur efficacité à diminuer la récurrence de la GEU et de leur potentiel de préservation de la fertilité ultérieure des patientes. Le rôle du traitement dans l'optimisation de la fertilité ultérieure est cependant un sujet controversé et les études antérieures n'ont jusqu'à présent apporté aucun consensus sur ce sujet.

Le succès de la méthode privilégiée pour le traitement de la GEU et ses effets sur les grossesses ultérieures sont des questions importantes qui doivent être étudiées.

Concernant la fertilité ultérieure de nos patientes, on peut noter que 66,7% d'entre-elles (n=88) ont pu concevoir de façon spontanée dans l'année qui a suivi leurs GEU, 33,3% des patientes (n=44) malheureusement n'ont pas pu débiter spontanément une nouvelle grossesse. Le taux de conception est toutefois comparable à celui de la plupart des études portant sur la fertilité après le traitement d'une grossesse extra-utérine.

Plusieurs études ont évalué les résultats en matière de fertilité suite à un traitement médical et chirurgical chez des patientes présentant une grossesse extra-utérine et ont rapporté un taux de grossesse intra-utérine cumulé allant jusqu'à 60 %(3). Ces chiffres sont comparables à notre taux de conception. À cet égard, les résultats d'une étude réalisée en Iran par Yousefnezhad et al (227), ont montré que sur les 114 patientes traitées pour une GEU, 62,28% (n=71) étaient enceintes, de même Veena KS et al (17), ATADE S.R et al(246) , Park et al (318) ont rapporté dans leurs études des taux de fertilité après traitement de grossesse extra-utérine de 75%, 61,33% et 65,3 % respectivement. Ce qui est concordant avec notre résultat.

Une étude de cohorte prospective menée par Bruno Kenfack et al (55), à l'hôpital de district de Sangmelima, au Cameroun, les patientes âgées de 15 à 45 ans qui ont été traitées pour une GEU entre janvier 2006 et décembre 2008 ont été recrutées. Toutes les patientes qui souhaitent concevoir à l'avenir ont été incluses et suivies depuis le traitement de la GEU soit jusqu'à la survenue d'une grossesse ultérieure, soit pendant 3 ans si elles n'ont pas conçu. L'analyse finale a porté sur 56 femmes, dont le taux de conception était de 41%. Le faible taux de fertilité observé dans cette étude par rapport aux 60 à 80 % obtenus dans de nombreuses études menées dans les pays à revenu élevé, pourrait s'expliquer par d'autres facteurs tels que la prévalence élevée et à la mauvaise prise en charge des IST dans ce pays du monde.

Parmi les études menées dans d'autres pays, des taux de fertilité similaires ou inférieurs ont été rapportés. Les différences géographiques, culturelles et démographiques, ainsi que la durée du suivi ont pu influencer les résultats de notre étude et les études mentionnées. Dans l'ensemble, il est nécessaire d'évaluer ces caractéristiques cliniques et sociodémographiques chez les femmes traitées pour une GEU afin d'établir leur pronostic de fertilité.

### **I.5.3. L'issue de la grossesse**

Dans notre étude, l'analyse des résultats des patientes ayant conçu selon l'issue de la grossesse a montré que 31,82% (n=28) des patientes ont accouché à terme que ce soit par voie basse ou par voie haute, 35,23% (n=31) ont des grossesses intra-utérines qui sont en cours

d'évolution, 20,45%(n=18) ont eu des avortement et 12,50%(n=11) ont eu une récurrence d'une GEU.

L'évaluation de l'issue de la grossesse selon la modalité thérapeutique n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les trois modalités thérapeutiques ( $p=0,157$ ). Ces résultats sont conformes à d'autres données publiées, l'étude menée par Dur et al(31), n'a pas pu trouver de différence significative en terme d'issue ultérieure de la grossesse entre les patientes ayant subi un traitement conservateur et chirurgical pour une grossesse extra-utérine ( $p=0,72$ ). Une étude similaire menée en Turquie a examiné les taux de conception d'une cohorte de 119 femmes ayant suivi un traitement pour grossesse extra-utérine, il n'y avait pas de différence significative en termes d'issue de la grossesse après traitement médical, chirurgie conservatrice et chirurgie radicale(40).

Dans l'étude menée par Akdas Reis et al(57), l'issue ultérieure de la grossesse n'était pas liée aux modalités de traitement ( $p=0,134$ ).

### **I.5.4. Délai de survenue de la grossesse :**

Dans notre étude, le délai moyen de conception était de 7,614mois avec un IC à 95% entre (7,070-8,157) et une médiane de 7,00 mois avec un IC à 95% entre (5,919-8,081).

Dans l'étude menée par Turan et al(40), Les taux de grossesse maximaux ont été obtenus entre le 8ème et le 12 -ème mois dans tous les groupes.

Dubuisson et al(319), ont rapporté qu'environ 93 % de toutes les grossesses spontanées après une chirurgie de grossesse extra-utérine surviennent dans les 18 mois suivant l'intervention, et Bouyer et al(320) ont rapporté que les grossesses spontanées consécutives à une grossesse extra-utérine survenaient souvent 18 à 24 mois après le traitement.

### **I.5.5. Taux de conception selon la modalité thérapeutique :**

Quelle que soit la méthode de prise en charge utilisée pour la GEU (médicale sous la forme d'un MTX systémique ou chirurgicale sous forme de salpingectomie ou salpingotomie ), l'objectif principal, outre l'efficacité de la prise en charge, est la préservation de la fertilité féminine et la réduction de la récurrence de la GEU (217). Il a été documenté que l'intervention chirurgicale est la référence en matière de prise en charge de la GEU malgré les observations selon lesquelles le MTX systématique est une alternative sûre et efficace (39).

Les résultats des études de population sur les issues de grossesse après une GEU tubaire antérieure sont encourageants et indépendants de la modalité de traitement. Les taux de GIU

se sont révélés similaires après salpingectomie et salpingotomie dans plusieurs grandes séries (87,300,321).

Ainsi que, les recommandations du Green-top 2016 du RCOG (49) stipulent qu'« il n'y a pas de différence dans le taux de fertilité, le risque de grossesse extra-utérine tubaire future ou les taux de perméabilité tubaire entre les différentes méthodes de prise en charge », sur la base de preuves de faible qualité et d'opinions d'experts.

La méta-analyse publiée dans la Cochrane Database en 2007 concernant la prise en charge des GEU n'a pas permis de conclure quant à la technique chirurgicale permettant de préserver au mieux la fertilité en raison de données insuffisantes (34). Des études récentes, basées sur de larges effectifs et de méthodologie rigoureuse, ont été publiées ces dernières années.

Les résultats de notre étude ont montré que les taux de conception chez les patientes traitées médicalement et chirurgicalement étaient respectivement de 72,2 % (n=57) et 58,5% (n=31). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux modalités thérapeutiques en termes de conception ( $p=0,103$ ), de même l'évaluation du taux de conception en précisant le type de chirurgie pratiquée n'a pas révélé de différence significative avec un taux de conception de 72,2% (n=57) dans le groupe de traitement médical, 62,5% (n=10) dans le groupe de traitement chirurgical par salpingotomie et 56,8% (n=21) dans le groupe de salpingectomie avec une  $p\text{-value}=0,243$ .

Dans notre étude le taux de GIU était de 64,6% (n=51) dans le groupe de TRT médical au MTX, 56,3% (n=9) dans le groupe de patientes traitées par salpingotomie et 43,2% (n=16) dans le groupe de patientes traitées par salpingectomie, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée ( $p=0,095$ ).

Ces résultats sont similaires aux résultats de Azadeh Yousefnezhad et al (227) qui ont montré des taux de conception après un an de traitement pour grossesse extra-utérine de 56.6% (n=61) après TRT médical et 47.6 % (n=10) après TRT chirurgical et aucune différence significative n'a été constatée en terme de conception entre les deux modalités thérapeutiques ( $p=0,141$ ).

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée en examinant les dossiers médicaux de toutes les femmes diagnostiquées avec une GEU à l'hôpital militaire King Faisal, région sud, Arabie Saoudite, tout au long de la période allant de janvier 2015 à décembre 2016. Ces cas ont été suivis pendant quatre ans, de janvier 2017 à décembre 2020. L'étude a inclus 85 femmes atteintes de GEU. Une prise en charge médicale (Méthotrexate systémique) a été suivie dans

48,2% des cas alors qu'une prise en charge chirurgicale a été appliquée pour 43,5% d'entre eux tandis qu'une prise en charge médicale suivie d'une prise en charge chirurgicale a été observée dans 8,2% des cas. La plupart d'entre elles (75 %) ont eu une grossesse viable. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la méthode de prise en charge de la GEU et la fertilité ultérieure, bien que le taux de grossesse normale était plus élevé parmi celles traitées chirurgicalement ou médicalement suivies d'une prise en charge chirurgicale que celles prises en charge médicalement uniquement (84,6 % et 100 % contre 62,5 %), cela n'était pas statistiquement significatif(39).

Marianne de Bennetot et al(75), ont évalué la fertilité après une grossesse extra-utérine tubaire avec une approche basée sur la population utilisant un vaste registre régional des grossesses extra-utérines, qui englobe une vingtaine d'établissements de santé de la région. De Bennetot et al. ont montré que parmi 1 064 femmes ayant déjà eu des GEU tubaires et tentant de concevoir, les taux de GIU spontanée dans les 2 ans étaient similaires entre la salpingectomie (67 %, IC à 95 % 0,61-0,74), la salpingotomie (76 %, IC à 95 % 0,73-0,8) et la prise en charge médicale (76 %, IC à 95 % 0,65-0,85).

Dans l'essai randomisé DEMETER publié en 2013 par Fernandez et al (133), aucune différence significative concernant la fertilité ou le risque de récurrence de GEU n'avait été mise en évidence en comparant les différentes modalités thérapeutiques. Les auteurs concluaient ainsi qu'il n'y a pas eu de supériorité du traitement dans cette étude.

Bouyer et al(320). ont étudié le taux de grossesse intra-utérine 18 mois après le traitement médical par méthotrexate et le traitement chirurgical et il était de 80 % et 57 %, respectivement (320).

Agdi et Tulandi (322), ont examiné la littérature sur les différents traitements de la grossesse tubaire. Parmi les patientes qui ont tenté de concevoir, le taux de grossesse intra-utérine (GIU) ultérieure était de 61,4 % après salpingotomie, de 38,1 % après salpingectomie partielle ou totale et de 54 % après traitement par méthotrexate.

Les méthodes privilégiées pour le traitement de la grossesse extra-utérine ne se sont pas révélées supérieures les unes aux autres lors de la fertilité ultérieure. La chose la plus importante à décider de la méthode de traitement doit être l'état clinique de la patiente(240).

### **I.5.5.1. Salpingotomie versus salpingectomie :**

**Tableau 77: Taux de conception après grossesse extra-utérine en fonction du type du TRT chirurgical dans certaines études.**

| Étude                        | Année | Lieux d'étude | Salpingectomie | Salpingotomie | P-value |
|------------------------------|-------|---------------|----------------|---------------|---------|
| Notre étude                  | 2024  | CHUC          | 56.8%          | 62.5%         | 0.697   |
| Lifeng Chen(229)             | 2017  | Chine         | 81,8%(n=39)    | 63,8%(n=30)   | 0,057   |
| Zahra Tavoli<br>(n=213)(323) | 2020  | IRAN          | 51,4 % (n=55)  | 60,3 %(n=63)  | 0.45    |
| Silvia Baggio(n=173)         | 2020  | ITALIE        | 37.5% (n=30)   | 50% (n=1)     |         |
| Femke Mol,                   | 2014  | États-Unis    | 56,2 %         | 60,7 %        | 0,687   |

Le traitement chirurgical de la GEU comprend la salpingectomie, la salpingotomie et l'anastomose des trompes(324). Historiquement, la salpingectomie était considérée comme le traitement chirurgical de référence dans le cadre de la prise en charge de la grossesse extra utérine. En 1914, Beckwith Whitehouse a réalisé la première salpingotomie(35). Par la suite, les deux traitements ont été proposés.

Deux questions sont toujours prises en compte avant de choisir le schéma thérapeutique de la GEU tubaire: l'impact de la salpingectomie sur la fertilité future et le risque de récurrence de la GEU après un traitement conservateur(200). Malheureusement, à la connaissance des auteurs, il n'y a toujours pas de consensus sur le traitement de la GEU, et la plupart des études recommandent des recherches supplémentaires comparant l'impact des thérapies de la GEU sur les principaux résultats de la fertilité, y compris la réussite de la GIU et la survenue d'une GEU récurrente(11).

La salpingotomie ayant l'avantage théorique de préserver la fertilité(133,300), néanmoins, celle-ci a deux inconvénients notables: la rétention trophoblastique (conduisant alors à la réalisation d'une nouvelle chirurgie ou à l'administration de méthotrexate en complément) et le risque de récurrence de grossesse extra-utérine homolatérale.

Le choix du traitement en cas de grossesse extra-utérine dépend dans une large mesure des caractéristiques des patientes telles que la parité, l'âge, l'état de la trompe controlatérale et l'état de fertilité.

La décision de préserver ou d'enlever la trompe lors du traitement chirurgical des femmes souffrant d'une grossesse extra-utérine tubaire a été débattue pendant de nombreuses années. Cependant, une controverse existe toujours sur le rôle du traitement chirurgical dans l'optimisation de la fertilité ultérieure ce qui a été examinée par des études antérieures(34,325). On ne sait toujours pas si la salpingotomie améliore les résultats postopératoires en matière de fertilité par rapport à la salpingectomie (36,229). La fertilité après salpingectomie a été comparée à la salpingotomie dans de nombreuses études ou revues rétrospectives. Certaines enquêtes ont montré un avenir meilleur de la fertilité après salpingotomie par rapport à la salpingectomie en raison de la préservation des deux trompes versus une seule trompe et par conséquent une capacité de reproduction plus élevée, tandis que d'autres enquêtes ont indiqué que les deux modalités ont des résultats de fertilité similaires(323).

Ego a décrit que plus de 50 % des patientes traitées chirurgicalement d'une GEU conçoivent spontanément et aboutissent à une naissance dans l'année qui suit le traitement. Cette étude conclue que la fertilité dépend plus des caractéristiques de la patiente que des caractéristiques de la GEU ou du traitement réalisé(326).

Dans notre étude, le taux d'une nouvelle grossesse est de 56.8% (n=21) chez les patientes ayant subi une salpingectomie et de 62.5% (n=10) chez les patientes ayant subi une salpingotomie. Dans notre étude, les patientes ayant subi une salpingectomie semblent avoir un taux de conception plus faible que les patientes ayant subi une salpingotomie. Cependant, conformément à d'autres études, Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes du traitement chirurgical en termes de survenue d'une nouvelle grossesse(p=0,697). De même le taux de GIU est de 45.9% (n=17) chez les patientes ayant subi une salpingectomie et de 56.3% (n=9) chez les patientes ayant subi une salpingotomie, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes du traitement chirurgical n'a été retrouvée (p=0,491).

Parallèlement à nos résultats, d'autres études dans la littérature comparant la salpingotomie et la salpingectomie n'ont pas trouvé de différence significative en termes de fertilité.

Dans l'étude de Chen et al publiée en 2017 et portant sur 95 patientes chez qui une GEU tubaire a été diagnostiquée entre janvier 2013 et décembre 2014, les 95 cas inclus dans l'étude souhaitaient toutes préserver leur future fertilité et ont été suivies pendant 36 mois après le traitement chirurgical. Les données du suivi comprenaient l'évaluation de la grossesse intra-utérine, de la récurrence de la GEU et de l'infertilité, aucune différence significative n'a été observée entre la salpingotomie et la salpingectomie en termes de fertilité ultérieure (229).

En 2012, De Bennetot et Rabischong ont publié les résultats d'une étude rétrospective basée sur les registres français d'Auvergne, comptabilisant le taux de grossesses intra-utérines obtenues après l'un ou l'autre des traitements chirurgicaux. Deux cent quatre-vingt-dix-neuf patientes bénéficiaient d'une salpingectomie et 646 d'une salpingotomie. En analyse univariée, le taux cumulé de grossesses intra-utérines à 24 mois était de 67 % (IC95 % : 0,61–0,74) pour le groupe salpingectomie, contre 76 % (IC95 % : 0,73–0,8) du groupe salpingotomie ( $p = 0,079$ ). Les auteurs ont conclu à l'absence de différence significative concernant la fertilité en comparant les deux techniques chirurgicales (la salpingotomie et la salpingectomie), ce qui est cohérent avec notre étude(75).

Dans l'étude randomisée multicentrique française d'août 2004 à mars 2009, dite DEMETER sur la fertilité après grossesse extra utérine, menée par l'équipe de Hervet Fernandez et publiée en 2013 (133), la fertilité semble comparable après traitement chirurgical radical ou conservateur (70 % versus 64 % de grossesses intra-utérines à 24 mois après traitement conservateur et radical respectivement) (HR = 1,06 (0,69–1,63),  $p = 0,78$  et une puissance statistique près de 80%).

Dans un essai contrôlé randomisé ouvert intitulé European Surgery in Ectopic Pregnancy, mené par Mol et al en 2014, les femmes présentant une grossesse extra-utérine confirmée par échographie et éligibles à une prise en charge chirurgicale et ayant une trompe controlatérale saine ont été randomisées dans le groupe salpingotomie ( $n = 215$ ) ou salpingectomie ( $n = 231$ ), et ont été suivies pour obtenir une nouvelle grossesse. Les taux de grossesse cumulés étaient respectivement de 60,7 % et 56,2 % après salpingotomie et salpingectomie(300). L'essai n'a révélé aucune différence significative dans les taux de grossesses conçues naturellement 36 mois après l'intervention chirurgicale ( $p=0,687$ ) (300). Ces résultats suggèrent que la salpingectomie devrait généralement être préférée à la salpingotomie chez les femmes ayant une grossesse tubaire et une trompe controlatérale saine. Cette conclusion est étayée par les résultats d'une étude sur la préférence des patientes qui a montré une forte préférence pour la salpingectomie(327).

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée entre janvier 2003 et septembre 2011 auprès de 618 patientes admises à l'hôpital pour une GEU tubaire et ayant reçu un traitement chirurgical [salpingectomie, 70,2 % (n = 434) ; salpingotomie, 18,1 % (n = 112) ; et anastomose tubulaire, 11,7 % (n = 72)], l'étude rétrospective a révélé que les taux bruts de grossesse intra-utérine dans les 24 mois suivant l'intervention chirurgicale étaient de 55,5 % pour la salpingectomie, de 50,9 % pour la salpingotomie et de 40,3 % pour l'anastomose tubaire, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée dans les taux de GIU entre les groupes de salpingectomie et de salpingotomie,  $p=0.276$  (217).

Jamard et al. ont comparé l'effet de la salpingotomie et de la salpingectomie sur la fertilité ultérieure et la récurrence de la GEU et ont conclu qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux méthodes chirurgicales(328). Corrélativement, dans l'étude chinoise menée par Li J et al et publiée dans le British Medical Journal (BMJ) en 2015 (217), il n'a pas été trouvé de différence statistiquement significative en termes de GIU chez les patientes traitées de façon conservatrice et celles de façon radicale ( $p=0,276$ ).

Dans une étude comparative sur un échantillon de femmes atteintes d'une grossesse extra-utérine tubaire qui ont subi un traitement chirurgical dans un hôpital universitaire affilié à l'université des sciences médicales de Téhéran entre 2014 et 2017. Les femmes ont subi soit une salpingectomie laparoscopique, soit une salpingotomie laparoscopique. L'évolution de la fertilité et le taux de récurrence de la grossesse extra-utérine ont été comparés entre les deux groupes. Au total, 390 femmes enceintes ont été traitées chirurgicalement pour une grossesse extra-utérine. Parmi celles-ci, 213 patientes ont tenté de tomber enceintes après le traitement chirurgical et ont été inscrites à l'étude (107 dans le groupe de salpingectomie et 106 dans le groupe de salpingotomie). La fréquence des grossesses intra-utérines était de 51,4 %( $n=55$ ) après salpingectomie et 60,3 % ( $n=64$ ) après salpingotomie(323). Les résultats ont indiqué que la salpingectomie laparoscopique et la salpingotomie laparoscopique ne différaient pas significativement en termes de fertilité après grossesse extra-utérine, ( $P = 0.45$ )(323) .

Une méta-analyse menée par Cheng et al a conclu sur la base des preuves disponibles, que la fertilité ultérieure des patientes après une salpingectomie et salpingotomie pour une GEU tubaire était similaire à long terme. Ils pensaient que les perspectives de fertilité ne seront pas améliorées par la salpingotomie par rapport à la salpingectomie(36).

Turan et al. (40), n'ont signalé aucune différence significative entre les patientes ayant subi une salpingectomie (65,2 %) et ceux ayant subi une salpingotomie (60,1 %) en ce qui

concerne les taux de GIU jusqu'à 24 mois après la prise en charge chirurgicale chez des femmes turques plus jeunes.

Sur la base de ces résultats, la salpingotomie n'a pas augmenté les taux cumulatifs de grossesses obtenus après une conception spontanée chez les femmes ayant déjà eu une grossesse tubaire. Les chercheurs concluent que la salpingotomie n'améliore pas de manière significative le succès de la fertilité par rapport à la salpingectomie chez les femmes ayant une grossesse tubaire et une trompe controlatérale saine(300). Pour cette raison, les méthodes à choisir pour le traitement de la grossesse extra-utérine doivent être évaluées en fonction des facteurs individuels de la patiente(240).

Bien que la salpingotomie offre le grand avantage de la préservation des trompes de Fallope ; on pourrait penser à première vue que l'un des avantages d'une salpingotomie réside dans la préservation potentielle d'une meilleure fertilité. Mais en réalité plusieurs études ont indiqué que cette procédure n'améliorait pas la fertilité sur de longues périodes et qu'il n'existe pas de différence en termes de fertilité ultérieure entre un traitement radical ou conservateur par laparotomie et même par cœlioscopie. Les causes possibles incluent une inflammation existante de la trompe et des lésions des trompes dues à la chirurgie. Pour cette raison, les méthodes à choisir pour le traitement de la grossesse extra-utérine dépendent dans une large mesure des caractéristiques des patientes(240).

Une grossesse extra-utérine avec une trompe rompue ou gravement endommagée ne fait guère d'autre choix que la salpingectomie. Dans de nombreux cas, un diagnostic précoce permet une approche conservatrice qui aboutit à une trompe d'aspect macroscopique normal et, espérons-le, à une perméabilité et une fonction tubaires préservées. Cependant, le fait de laisser la trompe affectée implique un risque de trophoblaste persistant. Une procédure conservatrice ne peut donc être recommandée que si la méthode est associée à d'autres avantages, notamment une possibilité accrue de grossesse intra-utérine et un risque de grossesse extra-utérine récidivante comparable à celui de la salpingectomie(256).

Dans une autre étude menée chez des patientes ayant subi une salpingotomie en raison d'une grossesse extra-utérine, l'infertilité a été constatée chez 21,3 % et aucune différence n'a été observée entre la salpingectomie et la salpingotomie en termes de résultats en matière de fertilité(229).

### **I.5.5.2. Traitement médical au méthotrexate versus salpingotomie :**

La préservation de la fertilité est l'une des principales préoccupations des femmes diagnostiquées avec une grossesse extra-utérine. C'est également l'un des principes directeurs dans le choix de l'option thérapeutique en cas de grossesse extra-utérine(13).

Aujourd'hui, des méthodes avancées de laboratoire et d'imagerie permettent un diagnostic précoce et un traitement médical avec MTX plutôt que des interventions chirurgicales dans les cas de GEU(33). Le MTX qui est un antimétabolite utilisé pour traiter certaines maladies néoplasiques, le psoriasis sévère et la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, a été largement utilisé avec succès pour le traitement des GEU non rompues en tant que méthode efficace, sûre et non invasive avec des effets secondaires minimes ou nuls(301,329,330). Il a été démontré que le traitement médical par méthotrexate, en particulier le protocole à dose unique, n'affecte pas particulièrement la fertilité future car il n'altère pas la réserve ovarienne ultérieure, la réactivité ovarienne ou le succès d'une FIV et préserve la perméabilité des trompes et sa fonction (123,331–333). Son taux de réussite dans le maintien de la perméabilité des trompes et dans la fertilité spontanée ultérieure serait de 67 à 80 % (13), et serait comparable à ceux de l'approche chirurgicale conservatrice, à savoir la salpingotomie (105). Les auteurs suggèrent que la fertilité est associée aux antécédents médicaux de la patiente plutôt qu'au traitement de la GEU(22).

Dans une revue systématique et une étude de méta-analyse comprenant des données sur 329 patientes provenant de sept études observationnelles, Ohannessian et al.(116)rapportent que le nombre moyen d'ovocytes récupérés au cours des cycles, le taux de base plasmatique d'hormone folliculostimulante, la durée de la stimulation, la dose totale de gonadotrophine utilisée pour la stimulation et le taux d'œstradiol le jour du déclenchement de l'ovulation étaient similaires avant et après le traitement par MTX pour la GEU.

Par conséquent, la thérapie par MTX est devenue le traitement de choix pour de nombreux médecins chez les patientes diagnostiquées pour une grossesse extra-utérine non rompue et ayant un état hémodynamique stable.

Les patientes asymptomatiques et hémodynamiquement stables peuvent être prises en charge soit par méthotrexate intramusculaire, soit par chirurgie. La décision doit être guidée par les caractéristiques de la patiente, les résultats de laboratoire et échographiques, ainsi que les préférences de la patiente après discussion des risques et des avantages. Lorsqu'une patiente présente des contre-indications à l'utilisation du méthotrexate, une prise en charge

chirurgicale est souvent nécessaire. La prise en charge chirurgicale d'une patiente stable et asymptomatique peut également être indiquée en cas de GEU récurrente sur la même trompe.

Compte tenu de toutes les options qui sont maintenant disponibles pour traiter la patiente présentant une grossesse extra-utérine stable, quel traitement est le meilleur pour la femme qui souhaite maintenir sa fertilité ? Certaines études soutiennent la position selon laquelle une approche conservatrice utilisant soit le MTX, soit la salpingotomie devrait être adoptée pour préserver la fertilité d'une femme sans augmenter son risque de récurrence.

Concernant les traitements conservateurs, nos résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative en termes de fertilité ultérieure et de taux de conception, entre traitement médical au MTX ou chirurgical type salpingotomie avec un taux de conception de 72,2%(n=57) après traitement médical et de 62,5% (n=10) après salpingotomie ( $p = 0,440$ ). Ces résultats ont été observés chez des patientes présentant ou non des facteurs de risque d'infertilité.

De même l'évaluation du taux de GIU après grossesse extra-utérine n'a pas identifié de différence statistiquement significative entre les deux modalités thérapeutiques avec un taux de GIU de 64,6% (n=51) dans le groupe de TRT médical et 56,3%(n=9) dans le groupe de patientes traitées par salpingotomie, avec une  $p=0,530$ .

Dans une étude avec une longue période de suivi (maximum 10 ans), 106 femmes atteintes de GEU ont été randomisées dans deux groupes de traitement ; médical (MTX,  $n = 53$ ) et chirurgical (salpingotomie coelioscopique,  $n = 53$ ). Au cours de la période de suivi, les taux de grossesses intra-utérines spontanées étaient respectivement de 73 % et 62 % après chirurgie et traitement par MTX, et le taux de GEU était de 9,6 % chez les patientes traitées par MTX, tandis que le taux correspondant était de 17,3 % chez les patientes ayant subi une intervention chirurgicale. Il a été conclu qu'un traitement médical avec une dose unique de MTX et un TRT chirurgical par salpingotomie ont donné des résultats similaires chez les femmes hémodynamiquement stables atteintes de GEU et qui souhaitent préserver leur future fertilité, et qu'aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes de traitement en terme du taux de grossesse intra-utérine spontanée (HR: 1,41 ; IC à 95 % 0,882-26 ;  $p = 0,15$ ) (202).

Dans leur revue, Varma et Gupta ont évalué des revues pertinentes, des études contrôlées randomisées et des études observationnelles pour déterminer quelle méthode de traitement aurait un effet d'amélioration du pronostic chez les femmes présentant une GEU tubaire non

rompue. Ils n'ont pas réussi à obtenir des preuves claires démontrant la supériorité de l'une ou de l'autre méthode pour les femmes souhaitant avoir une grossesse ultérieure (334).

L'étude randomisée DEMETER (133) a confirmé avec suffisamment de puissance qu'il n'existait aucune différence significative dans la fertilité ultérieure à deux ans en comparant le traitement médical et le traitement chirurgical conservateur avec des taux de grossesses intra-utérines à 24 mois : 67 % versus 71 % de GIU, risque relatif 0,85 (0,59–1,22 ;  $p = 0,37$ ).

La fertilité a été observée chez 158 femmes ayant bénéficié d'un traitement par méthotrexate. Après un an de tentatives de grossesse, plus de la moitié des femmes sont enceintes. La capacité à concevoir semble plus dépendante des antécédents médicaux que du traitement de la GEU (203). D'autres études ont confirmé ces résultats : une dose unique de méthotrexate ne semble pas altérer les réserves ovariennes(28).

Les derniers résultats issus du registre d'Auvergne concluent qu'il n'existe aucune différence significative en termes de fertilité ultérieure entre le traitement médical et la salpingotomie(75). Cet article de Marianne de Bennetot et al suggère que le traitement conservateur de la grossesse extra-utérine tubaire avec salpingotomie ou MTX peut entraîner une amélioration des résultats en matière de fertilité, en particulier si la femme présente d'autres facteurs de risque d'infertilité. La valeur de ces résultats peut être limitée en raison de la proportion plus faible de patientes traitées médicalement dans cette étude. De même, l'essai randomisé de Hajenius et al(335), qui a comparé la fertilité après un traitement médical avec des doses multiples de méthotrexate par rapport au traitement chirurgical conservateur n'a montré aucune différence dans le taux de GIU.

En comparant la salpingotomie laparoscopique au MTX, une métaanalyse a montré que le MTX systémique est plus rentable, avec moins d'hospitalisations, une récupération plus rapide et aucune différence significative dans le taux de conception spontanée ultérieure ou de grossesses extra-utérines récurrentes(336) .

Spécifiquement au sein de la population souffrant d'infertilité, il n'a pas été démontré que le MTX avait un impact négatif sur la réserve ou les performances ovariennes pendant la stimulation ovarienne(337). Par conséquent, la thérapie au MTX est devenue le traitement de choix pour de nombreux médecins chez les patientes présentant une grossesse extra-utérine non rompue et stable hémodynamiquement(25).

Nous pouvons conclure que le traitement médical avec une dose unique de MTX et la salpingotomie semblent être des modalités de traitement égales pour une GEU chez une femme qui est hémodynamiquement stable et qui a un souhait pour une future fertilité. Il est crucial que le diagnostic soit basé sur une évaluation clinique et échographique de haute qualité.

### **I.5.5.3. TRT médical versus salpingectomie :**

La présente étude n'a pas été en mesure de trouver une différence significative entre les taux de fertilité des patientes ayant subi un traitement médical par MTX et chirurgical par salpingectomie pour une grossesse extra-utérine. Ces deux groupes de traitement médical et chirurgical radical étaient statistiquement similaires en ce qui concerne le taux de conception avec 72,2 % (n= 57) dans le groupe du TRT médical et 57,1 %(n=20) dans le groupe de patientes traitées par salpingectomie et une  $P = 0,114$ .

D'autres études du monde entier ont comparé les thérapies pour prise en charge de la GEU. À cet égard, les résultats d'une étude menée en Iran n'ont révélé aucune différence significative dans les résultats en matière de fertilité entre les deux méthodes de TRT médical au MTX à dose unique et de salpingectomie par laparotomie, les taux de grossesse après un an de traitement pour une grossesse extra-utérine chez les patientes traitées médicalement et chirurgicalement étaient respectivement de 56,6 % et 47,6, avec une  $p=0,141$ , ce qui concorde avec les conclusions de notre étude (227).

Dans une étude menée par Dur et al(31), la fertilité après traitement de la grossesse extra-utérine a été évaluée. Il s'agissait d'une étude transversale des patientes traitées pour une grossesse extra-utérine à l'hôpital de formation et de recherche en santé des femmes Etlik Zübeyde Hanım d'Ankara, en Turquie, entre juin 2016 et novembre 2019. Les patientes incluses dans cette étude ont été réparties en deux groupes en fonction de leur traitement. L'approche expectative ou le traitement médical par méthotrexate constituaient le groupe de traitement conservateur, tandis que la salpingectomie par laparoscopie était le groupe de traitement chirurgical. Sur les 202 patientes incluses, 128 ont bénéficié d'un traitement médical et 74 patientes d'un traitement chirurgical par salpingectomie pour une grossesse extra-utérine. Cette étude n'a pas été en mesure de trouver aucune différence statistiquement significative entre les taux de fertilité des patientes ayant subi un traitement médical par méthotrexate à dose unique et par salpingectomie. Les groupes de traitement conservateur et chirurgical étaient statistiquement similaires en ce qui concerne les naissances vivantes

(51,6% contre 44,6 %,  $P = 0,72$ ). Cette constatation suggère que les cliniciens ne devraient pas hésiter à agir en faveur d'un traitement chirurgical de la grossesse extra-utérine, même s'il y avait des inquiétudes quant à la fertilité future(31). Une étude similaire en Turquie a examiné les taux de fécondité dans une cohorte de 119 femmes ayant subi un traitement pour une grossesse extra-utérine. Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre les taux de grossesse clinique après un traitement médical, de chirurgie conservatrice et de chirurgie radicale (69 % contre 65 % contre 60 %) et une  $p\text{-value}=0,942$ (40). Ces résultats sont conformes à d'autres données publiées.

Pereira et al(338), dans une étude menée auprès de 144 patientes, ont comparé les cycles post-MTX et les cycles post-salpingectomie chez les femmes ayant eu une grossesse extra-utérine. Ils ont conclu que le traitement des grossesses ectopiques par MTX ou par salpingectomie pourrait ne pas avoir d'effet négatif sur la réserve ovarienne, la réactivité ovarienne ou les résultats des cycles de FIV ultérieurs et que les patientes traitées par MTX ou celles traitées par salpingectomie pour une grossesse extra-utérine n'ont pas été affectées par le traitement (338). De ce fait, le choix entre le MTX et la salpingectomie, deux stratégies de prise en charge acceptables pour les grossesses ectopiques, doit être individualisé en fonction des symptômes cliniques de la patiente, du taux de  $\beta\text{hCG}$  et de la fiabilité du suivi.

Une étude descriptive-transversale menée dans le service de gynécologie-obstétrique de l'hôpital d'enseignement et de recherche à Ankara, Turquie, entre janvier 2014 et décembre 2018, 260 patientes nullipares diagnostiquées avec une grossesse extra-utérine tubaire ont été incluses dans cette étude. Les patientes ont été divisées en trois groupes en fonction de leurs modalités de traitement finales (prise en charge expectative, traitement au méthotrexate et salpingectomie). La grande majorité des patientes 61,9 % (161) ont reçu un traitement au MTX, tandis que seulement 5,8 % (15) des patientes ont été prise en charge de manière expectative. Une intervention chirurgicale a été pratiquée chez 32,3 % (84) des patientes. Les résultats reproductifs au cours des deux premières années suivant le diagnostic de grossesse extra-utérine ne montraient pas une différence statistiquement significatives en termes de naissance vivante avec 79 (49.1%) après MTX et 38 (45.2%) après salpingectomie ( $p=0,134$ )(57).

De Bennetot et al ont étudié les taux de fertilité chez 164 femmes traitées pour une grossesse extra-utérine entre 1992 et 2008 par des procédures chirurgicales et médicamenteuses (6). L'étude a révélé que les pourcentages de grossesse intra-utérine après deux ans de traitement

médicamenteux (méthotrexate) et de chirurgie (salpingectomie), respectivement, étaient de 76% et 67% et aucune différence significative n'a été constatée.

La majorité des études antérieures ont montré que la fertilité ultérieure est comparable après un traitement médical et chirurgical d'une grossesse extra-utérine et que le taux de fertilité dépendait des caractéristiques cliniques et de certains facteurs tels que l'âge, des antécédents d'infertilité et des dommages à la paroi de la trompe. Le taux de fertilité, selon eux, n'est pas lié au type de traitement administré pour la grossesse extra-utérine. Ces résultats ont été également approuvés par Ergo et ses collègues (326).

### **I.5.6. Taux de récurrence :**

La préservation de la fertilité sans augmentation des taux de récurrence, est l'une des préoccupations majeures tant des patientes que des médecins. Bien qu'il ait été rapporté que la meilleure option thérapeutique reste à déterminer, le méthotrexate systémique à dose unique a été largement utilisé et présente des taux de préservation de la fertilité assez bons, entre autres avantages tels que la réduction des coûts et l'évitement de la morbidité liée à la chirurgie (117,302). Le méthotrexate systémique à dose unique n'altère pas la réserve ovarienne et semble préserver la perméabilité et la fonction des trompes, car en plus de son action sur les cellules trophoblastiques, il contribue également à la réparation du lit placentaire, c'est-à-dire de l'épithélium tubaire, rétablissant ainsi l'intégrité des trompes(13).

Les femmes qui souffrent d'une première GEU sont préoccupées par les problèmes de la future reproduction et le risque de récurrence(16), toute donnée pouvant aider à l'orientation et au conseil est utile. Il convient de conseiller à ces femmes de prendre rendez-vous le plus tôt possible et de bénéficier d'une échographie endovaginale précoce pour confirmer la localisation d'une grossesse ultérieure(339).

Il n'est pas exclu qu'une patiente traitée pour GEU et déclarée guérie de refaire encore une nouvelle GEU à la grossesse suivante ; après une grossesse extra-utérine, il existe un risque de récurrence de 10 à 15 %, qui augmente jusqu'à 25 % chez les femmes qui ont eu deux grossesses extra-utérines ou plus(61,75,251,261,321,321), ce qui représente une augmentation de 5 à 15 fois dans la population générale(339). Le risque de récurrence de GEU n'est pas affecté par la modalité de traitement qu'elle soit médicale ou chirurgicale ou par l'intervention chirurgicale en elle-même(75). En effet, Bangsgaard et al. ont décrit une diminution de la fertilité d'un tiers à chaque récurrence de GEU (256).

L'incidence de la GEU récurrente rapportée dans la littérature varie selon le protocole d'étude, l'intervalle de temps entre la GEU récurrente et la GEU précédente, dans la littérature allant de 4 mois à 10 ans, avec une moyenne de 2 ans(340).

Dans notre étude, 8,3% (n=11) de la population étudiée ont eu une récurrence de la GEU. Ces résultats sont similaires aux études antérieures.

L'incidence de la récurrence de la GEU dans l'étude menée par Xinyan Wang et al à l'hôpital populaire de la province du Zhejiang en Chine, était de 9,02 %(n=81/898), et l'intervalle de temps était de 5 mois à 13 ans, ce qui rejoint nos résultats(340).

De Bennetot et al(75), ont constaté que parmi les 1 064 femmes étudiées, 111 ont présenté une récurrence de la GEU soit 10,5 %.

Dans une étude menée par Poordast et al, parmi les femmes ayant tenté de concevoir (95 cas), la récurrence de la GEU a été estimée à environ 12,8 % de la population étudiée (38).

Le taux de récurrence de la GEU dans l'étude menée au Cameroun par Bruno Kenfack et al, est de 4%. La faible récurrence de la GEU observée dans cette étude pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des patientes (89 %) ont subi un traitement chirurgical radical. Cependant, la période de suivi relativement courte constitue une faiblesse des résultats dans cette étude(55).

### **I.5.6.1. Taux de récurrence selon la modalité thérapeutique :**

Le risque de récurrence selon la technique chirurgicale utilisée a fait toujours l'objet de discussions et il est encore incertain, la décision de conserver ou d'enlever la trompe lors du traitement des femmes présentant une grossesse-extra-utérine tubaire est débattue depuis de nombreuses années et la controverse demeure au sujet de la technique à préférer afin d'optimiser la fertilité sans augmenter le risque de récurrence (341). On ne sait pas encore si la salpingotomie améliore les résultats postopératoires en matière de fertilité par rapport à la salpingectomie, par ailleurs, la préférence des patientes ayant présenté une GEU semble aller dans le sens d'une limitation du risque de récurrence, justifiant ainsi une évaluation précise du risque de récurrence ainsi que la fertilité après chirurgie(327).

Dans la pratique clinique, le choix de la salpingotomie ou de la salpingectomie dépend de nombreux facteurs, notamment l'âge de la patiente, l'état de la trompe, et le désir de fertilité future de la patiente. Théoriquement, la préservation de la trompe par salpingotomie devrait augmenter partiellement la probabilité de grossesse intra-utérine (GIU). La prise en charge conservatrice a généralement été considérée comme le traitement de première intention pour

les patientes présentant une grossesse extra-utérine qui souhaitent avoir des enfants à l'avenir, en particulier celles dont la trompe controlatérale est endommagée. De plus, la salpingectomie a été adoptée pour les femmes présentant une grossesse tubaire rompue ou celles présentant un saignement tubaire incontrôlé et une trompe gravement endommagée. Dans certains cas, la décision revient principalement à la patiente.

Ainsi, les résultats en matière de fertilité après une intervention chirurgicale ont attiré une attention considérable, certaines études rétrospectives montrant des taux de récurrence plus élevés après salpingotomie versus salpingectomie, alors que d'autres études n'ont montré aucune différence significative entre les deux méthodes (217), avec un taux de récurrence de la GEU allant de 5 % à 18,5 % après salpingectomie et de 8 % jusqu'à 18,5 % après salpingotomie(323).

Dans l'étude menée par Tavoli et al(323), le taux de récurrence de la GEU après salpingectomie était 6,8 % (n=4) et 4,5 % (n=3) après salpingotomie. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ( $p = 0,45$ ).

Un essai contrôlé randomisé portant sur 446 femmes subissant une salpingotomie ou une salpingectomie a rapporté plus de grossesses extra-utérines récurrentes après la salpingotomie par rapport à la salpingectomie mais aucun des deux résultats n'était statistiquement significatif, avec un taux de GEU récurrente de 8% après salpingotomie et 5% après salpingectomie et une  $p$ -value = 0,19 (300). De même, dans une étude de 1 064 femmes atteintes de GEU tentant de concevoir ultérieurement, quel que soit le traitement reçu. Il y avait 18,5 % de récurrence après une salpingotomie ou une salpingectomie et 25,5 % après un traitement médical. Le taux de GEU récurrente n'était pas significativement différent selon le traitement ( $p = 0,86$ )(75).

Cependant, une étude rétrospective de 12 ans a révélé que les taux de GEU récurrente à 2 ans étaient de 5,3 % pour la salpingectomie et de 18,7 % pour la salpingotomie. La récurrence de la GEU était significativement plus élevée ( $p = 0,0228$ ) dans le groupe de salpingotomie ( $n = 14$  ; 18,7 %) que dans le groupe de salpingectomie ( $n = 3$  ; 5,3 %). En particulier, en cas de salpingotomie, la récurrence est plus fréquente dans la trompe précédemment opérée que dans la trompe controlatérale (13% vs 5%)(342). Cela peut être lié aux lésions tubaires résultant de la salpingite qui semblent être irréversibles. Si elles étaient suffisamment grave pour provoquer une GEU initiale, les mêmes adhérences intraluminales ou le même dysfonctionnement continueraient de menacer toute grossesse ultérieure.

Dans notre étude, le taux de récurrence de GEU après traitement médical était 7,6%(n=6), 10,8%(n=4) après salpingectomie et 6,3%(n=1) après salpingotomie. Les taux de récurrence de la GEU les plus élevés ont été trouvés dans le groupe du traitement par salpingectomie. Dans notre étude on n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les différentes modalités thérapeutique en termes de taux de récurrence ( $p=0,755$ ). Nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude de DEMETER(133). Dans l'essai randomisé multicentrique DEMETER qui a eu lieu en 2013, Cent quatre-vingt-dix-neuf femmes pour lesquelles le diagnostic de grossesse extra-utérine (GEU) tubaire était posé et incluses dans l'étude. Parmi elles, 101 femmes ont été traitées par salpingotomie et méthotrexate, et 98 femmes par salpingectomie seule. Le taux de GEU récidivante (tous termes confondus) à 24 mois de suivi, était comparable dans les deux groupes : 44 femmes (34 %) dans le groupe salpingotomie et 42 (42,8 %) dans le groupe salpingectomie ( $OR = 1,06$  ; IC 95 % [0,69–1,63]). Les chercheurs de l'étude DEMETER ont noté un taux de GEU récurrente légèrement plus élevé après la salpingectomie, mais aucun des deux résultats n'était statistiquement significatif ( $p=0,78$ ). Les auteurs concluaient ainsi qu'il n'y a pas de supériorité du traitement conservateur (133).

Cette constatation a été également corroborée par d'autres études qui ont démontré qu'il n'y avait aucune différence dans les résultats de récurrence de la GEU selon la modalité thérapeutique adoptée.

Une étude observationnelle prospective menée à l'Hôpital Tertiaire en Inde. Les patientes ayant eu une grossesse extra-utérine entre 2005 et 2010 ont été suivies pendant 3 ans à partir de la grossesse extra-utérine index. Le principal critère d'évaluation était la survenue d'une grossesse intra-utérine ou d'une grossesse extra-utérine à 3 ans de suivi après la grossesse extra-utérine de référence. 84,37 % des patientes ont subi une chirurgie radicale (salpingectomie) et 15,62 % du groupe conservateur (salpingotomie) ont été incluses. En 3 ans de suivi, le taux de récurrence était comparable dans les deux groupes avec 20% du groupe conservateur et 18,51% du groupe radical(17).

Une étude rétrospective a été réalisée dans une seule unité de gynécologie obstétrique d'un centre hospitalier universitaire français. Toutes les patientes traitées chirurgicalement pour une GEU entre janvier 2008 et décembre 2011 ont été sélectionnées. Seules les patientes désireuses d'une nouvelle grossesse ont été répertoriées avec 24 mois de suivi après la GEU index. Cent cinquante-deux patientes ont été recensées initialement. Quatre-vingt-dix-huit patientes conservaient un désir de grossesse après la GEU. Dans le groupe des

salpingotomies, le taux de récurrence était de 8 % (n = 2). Dans le groupe des salpingectomies, le taux de récurrence était de 5 % (n = 3). Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux techniques en ce qui concerne le risque de récurrence (p = 0,59)(343).

Une étude de cohorte a été réalisée dans une maternité de soins tertiaires en Arabie saoudite, entre janvier 2010 et juin 2017. Toutes les femmes ayant eu une grossesse extra-utérine primaire ont été recrutées consécutivement et suivies pendant une durée minimale de cinq ans ( $5,6 \pm 0,61$  ans). Le critère de jugement principal était la survenue d'une GEU récurrente. Un total de 217 femmes qui ont été incluses dans l'analyse finale, parmi lesquelles 41 (18,9%) femmes qui ont présenté une récurrence d'une GEU. Parmi les 143 cas traités chirurgicalement, la salpingectomie, par rapport à la salpingotomie, s'est avérée être associée à un risque plus faible de récurrence [RR = 0,32 (IC à 95 %, 0,13 - 0,77)](16).

Une étude a examiné 594 patientes ayant obtenu une grossesse par FIV après une ou plusieurs grossesses extra-utérines. La comparaison des femmes traitées par salpingectomie unilatérale à celles traitées par méthotrexate a indiqué que les taux de grossesse extra-utérine étaient équivalents (3,6 % contre 2,8 % ; OR ajusté 1,4, IC à 95 % 0,5-3,8). Le taux de récurrence était plus fortement associé au nombre de grossesses extra-utérines antérieures plutôt qu'à la modalité de traitement utilisée au cours de ces grossesses(344). Ainsi, le risque de récurrence des grossesses extra-utérines ne devrait pas jouer un rôle majeur dans les décisions concernant le traitement lors de la comparaison des options médicales et chirurgicales chez les femmes éligibles(61).

Dans une revue systématique utilisant la grossesse intra-utérine par conception naturelle comme critère principal examinant la salpingectomie par rapport à la salpingotomie pour la grossesse extra-utérine, les chercheurs ont évalué deux essais contrôlés randomisés et huit études de cohorte. L'évaluation de l'étude de cohorte a révélé que la prévalence de la GEU récidivante était plus élevée dans le groupe de la salpingotomie que dans le groupe de la salpingectomie (RR = 11,61, IC à 95 % = 3,17-42,46, P = 0,0002). Cependant, le taux de grossesse intra-utérine était également plus élevé dans le groupe de la salpingotomie (RR = 1,24, IC à 95 % = 1,08-1,42, P = 0,002). Dans l'ensemble, il a été démontré que la salpingotomie entraînait simplement un plus grand nombre de grossesses ultérieures, y compris le nombre de GEU récidivante. Dans l'analyse des deux essais contrôlés randomisés, aucune association entre le type de chirurgie pratiquée et le risque de GEU récidivante (RR = 1,30, IC à 95 % = 0,72 à 2,38, P = 0,39) ou le taux de grossesse intra-utérine (RR = 1,04, IC à

95 % = 0,89 à 1,21,  $P = 0,61$ ) n'a été trouvée(36). Compte tenu des divergences entre les résultats basés sur l'analyse des essais contrôlés randomisés et ceux des études de cohorte, il se peut qu'un biais de sélection dans le type de chirurgie pratiquée soit en jeu dans ces conclusions divergentes.

De même Yousefnezhad et al ont montré dans leur étude menée en Iran que l'incidence des grossesses extra-utérines récidivantes n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes de traitement de la GEU où ils ont trouvé 11,5% (n=7) de récurrence dans le groupe de traitement médical et 20%(n=2) dans le groupe de traitement chirurgical et une  $p\text{-value}=0,605$ .

Ding et al. ont trouvé que le taux de grossesses extra-utérines récurrentes était légèrement plus élevé après salpingotomie, en particulier si la trompe affectée était pathologique(314).

Cependant, Olofsson et al, ont rapporté que les taux de grossesse n'étaient pas significativement différents avant et après la salpingotomie, la salpingectomie ou le traitement au méthotrexate ce qui est similaire aux études précédentes.

Dans la plupart des cas de GEU, on pensait que l'issue des grossesses futures peut être affectée par l'approche thérapeutique choisie. Selon ces résultats, le risque de récurrence de la GEU lors des grossesses ultérieures n'était pas lié à la modalité de traitement choisie. Ces données montrent que dans le traitement de la GEU, le clinicien doit choisir le meilleur traitement en fonction de la patiente, en tenant compte de la gravité de la maladie, des caractéristiques cliniques de la patiente et de son désir de préserver la fertilité(342).

### **I.5.7. Facteurs influençant la fertilité :**

Si une femme souhaite concevoir après une grossesse extra-utérine, trois possibilités existent : elle peut rester infertile, elle peut concevoir et avoir une gestation intra-utérine (avec un accouchement à terme ou un avortement spontané), ou elle peut concevoir et avoir une gestation extra-utérine. Dans l'ensemble, le taux de conception ultérieure chez les femmes après toutes les grossesses extra-utérines est d'environ 60%. Parmi celles qui conçoivent après la grossesse extra-utérine initiale, environ un tiers aboutissent à une autre grossesse extra-utérine et un sixième sont des avortements spontanés. Par conséquent, seulement environ la moitié des grossesses sont viables, avec seulement un tiers de toutes les femmes ayant une grossesse extra-utérine ont une naissance vivante ultérieure. Cependant, ces chiffres globaux

sont modifiés par plusieurs facteurs, notamment l'âge, la parité et les antécédents d'infertilité(29).

De nombreux facteurs affectant la fertilité après une grossesse extra-utérine ont été décrits. Ceux-ci incluent des antécédents d'infertilité depuis plus de 2 ans, l'état des trompes controlatérales et l'âge de la femme(40). Dans l'ensemble, il est nécessaire d'évaluer ces caractéristiques chez les femmes traitées pour une GEU afin d'établir leur pronostic de fertilité(55).

Ergo et ses collègues ont découvert que le taux de fertilité après un an dépendait de facteurs tels que l'âge, des antécédents d'infertilité et des dommages de la paroi tubaire. Le taux de fertilité, selon eux, n'est pas lié au type de traitement administré en cas de grossesse extra-utérine(326).

### **I.5.7.1. Etat de la trompe controlatérale :**

L'état de la trompe controlatérale est un facteur pronostique important de la fertilité ultérieure. De nombreuses études ont suggéré que si la trompe controlatérale est normale, la fertilité est indépendante de la salpingotomie ou de la salpingectomie et quel que soit le traitement initial, les taux de grossesse intra-utérine peuvent atteindre 80 %(40). En effet, si celle-ci est saine, le taux de GIU sera identique après traitement conservateur et après traitement radical. En revanche, si elle est altérée macroscopiquement, avec les réserves sur la sensibilité de l'évaluation peropératoire de la qualité de la muqueuse, le traitement conservateur permettrait d'obtenir un taux de GIU supérieur(325).

Théoriquement, la préservation de la trompe par salpingotomie devrait augmenter partiellement la probabilité de grossesse intra-utérine. La prise en charge conservatrice a généralement été considérée comme le traitement de première intention pour les patientes présentant une grossesse extra-utérine qui souhaitent avoir des enfants à l'avenir, en particulier celles dont la trompe controlatérale est endommagée. De plus, la salpingectomie a été adoptée pour les femmes présentant une grossesse tubaire rompue ou celles présentant un saignement tubaire incontrôlé et une trompe gravement endommagée. Dans certains cas, la décision revient principalement à la patiente(36).

Étant donné que la salpingotomie nécessite que le chirurgien extraie méticuleusement une petite masse trophoblastique tout en préservant la trompe de Fallope, la méthode pourrait être sujette à une rétention de tissu trophoblastique, ce qui peut nécessiter une salpingectomie. Plusieurs études rétrospectives rapportent des taux de persistance des trophoblastes compris

entre 9,0 % et 12,0 % pour la salpingotomie et 1,8 % pour la salpingectomie(342). Un essai a rapporté une persistance post-chirurgicale du trophoblaste significativement plus élevée dans le groupe salpingotomie (n = 215) que dans le groupe salpingectomie (n = 231) (RR 15,0, p=0,01)(300).

Il a été noté que la fertilité future des femmes ayant subi une salpingectomie dépendait principalement de l'état de la trompe de Fallope controlatérale. La présence d'un hydrosalpinx constatée lors de l'intervention chirurgicale a réduit la fertilité postopératoire totale(345,346). Ainsi, pour les femmes ayant une grossesse tubaire et une trompe controlatérale saine, la salpingectomie est une option de traitement raisonnable car elle minimise le risque de persistance d'une masse extra-utérine et ne semble pas réduire la fertilité future. Cependant, pour les femmes présentant une pathologie des trompes controlatérales ou sans trompe controlatérale, un traitement conservateur par salpingotomie doit être envisagé si elles souhaitent maintenir le potentiel de conception naturelle(61).

Cette approche a été étayée par une méta-analyse récente de deux essais contrôlés randomisés (300,327), dans laquelle la salpingotomie n'a pas amélioré les taux cumulatifs de grossesse par conception naturelle chez les femmes ayant une grossesse tubaire et une trompe controlatérale saine, mais était associée à un risque accru de maladie trophoblastique persistante. L'hypothèse selon laquelle les femmes ayant une grossesse tubaire et une trompe controlatérale saine pourraient bénéficier d'une salpingotomie reposait sur l'hypothèse que deux trompes offrent de meilleures chances de grossesse future qu'une trompe unique. Les résultats de cette étude ont rejeté cette hypothèse, puisqu'une trompe fonctionnant correctement semble également suffisante(300). Ces données sont également corroborées par la forte préférence des patientes pour la salpingectomie par rapport à la salpingotomie(327).

Dans notre étude, l'évaluation de la conception selon l'état de la trompe controlatérale a montré qu'il y avait une relation statistiquement significative avec un taux de conception de 72.3% (n=81) dans le groupe de patientes ayant eu une bonne perméabilité tubaire contre 35.0% (n=7) dans le groupe de patientes ayant eu une trompe controlatérale pathologique avec une p-value=0,001. L'OR est égal à 0,206 et l'IC à 95% entre [0,075-0,565].

Nos résultats sont similaires à ceux rapportés dans des études antérieures. En 2000, Bouyer et al (320), ont publié les résultats du grand registre d'Auvergne. Chez les patientes jeunes et sans antécédents, ils ne retrouvaient pas de différence de fertilité entre les deux techniques chirurgicales. Par contre, chez les patientes avec des facteurs de risque d'infertilité et

notamment des anomalies de la trompe controlatérale, ils identifient une différence significative en faveur du traitement conservateur. Ils ont constaté qu'une trompe controlatérale endommagée réduisait la fertilité ultérieure, en particulier chez les femmes sans facteurs d'infertilité antérieurs.

Veena KS et al(17), ont constaté dans leur étude que les patientes avec une trompe controlatérale normale avaient de meilleurs résultats concernant le taux de GIU en comparant à ceux des femmes dont la trompe controlatérale est pathologique. L'occurrence de GIU chez les patientes ayant des trompes normales était de 83.33%(n=30) contre 21.42% (n=6) chez les femmes atteintes d'une pathologie tubaire.

Bruno Kenfack et al ont montré dans leur étude menée au Cameroun que le taux de fertilité était influencé par un certain nombre de facteurs, ils ont observé que dans l'analyse univariée, les facteurs associés à une fertilité plus élevée étaient les suivants : trompes controlatérales normales ( $p=0,001$ ), âge plus jeune que 25 ans ( $P=0,046$ ), aucun antécédent d'infection sexuellement transmissible ( $p=0,001$ ) et aucun antécédent d'infertilité ( $P=0,007$ ), cependant, seule l'absence de pathologie tubaire controlatérale était significativement associée à un taux de fertilité plus élevé dans l'analyse multivariée (Hazard ratio =9,00, un intervalle de confiance à 95 % [1,48-54,67] ;  $P=0,017$ ) (55).

Dans l'étude de Ego et al (326), le taux d'GIU n'était que de 31 % chez les femmes ayant déjà eu des lésions tubaires, contre 61 % chez les femmes sans de tels antécédents, en analyse multivariée les lésions tubaires antérieures restaient significativement liées à des taux de fertilité plus faibles (Hazard ratio= 0,46 [IC à 95 % 0,22 – 0,96]  $p=0,04$ ).

### **I.5.7.2. Age :**

Il existe une corrélation négative entre l'âge et la GIU, la fertilité spontanée diminue dès 30 ans, nettement dès 37 ans pour être presque nulle à 45 ans. Ainsi, à trop attendre pour être mère, une femme risque de ne jamais l'être : ce risque est de 4 % à 20 ans, de 14 % à 35 ans, de 35 % à 40 ans et de 80 % après 45 ans(145). La probabilité de grossesse chute de la même façon qu'en fertilité spontanée avec l'âge. L'âge reste un facteur très limitatif dans les taux de succès de la conception, comme l'a montré (Leridon, 2008)(157) ; sur 100 femmes en désir d'enfant : à 30 ans, 91 auront une grossesse spontanée, 3 en PMA et 6 resteront stériles. À 40 ans, 47 seront enceintes spontanément, 7 grâce à la PMA et 36 resteront sans enfant.

Dans notre étude, cette relation a été approuvée dans notre population d'étude, nos résultats ont montré un âge moyen de  $30,51 \pm 4,452$  ans dans le groupe de patientes ayant conçu et un

âge moyen de  $33,05 \pm 4,513$  ans dans le groupe de patientes n'ayant pas conçu avec la p-value qui était à 0,003. La majorité des femmes ayant conçu (70,7%) appartenait à la tranche d'âge de 25-30 ans.

De même la comparaison du taux de GIU selon l'âge de la patiente a montré une relation statistiquement significative avec une p-value=0,025 avec âge moyen de  $30,60 \pm 4,502$  ans dans le groupe de patientes ayant eu une GIU contre un âge moyen de  $32,42 \pm 4,597$  ans dans le groupe de patientes qui n'ont pas eu une GIU.

L'association de la conception avec l'âge a été décrite dans de nombreuses études dont leurs résultats concordaient avec notre étude.

En ce qui concerne l'étude menée en Chine en 2020, l'analyse de régression logistique multivariée de la GIU a identifié qu'il y avait une corrélation négative évidente entre l'âge et la survenue d'une GIU après une GEU, c'est-à-dire que les patientes ayant eu un âge plus avancé avaient des taux de GIU plus faibles (OR= 0.876, IC à 95% [ 0.823-0.932], p= 0.000) (29).

En 2012, De Bennetot et al. ont publié les résultats d'une étude de registre français .De Bennetot et al ont étudié les taux de fertilité de 1064 femmes traitées pour grossesse extra-utérine entre 1992 et 2008 par des procédures chirurgicales et médicamenteuses par MTX (75). L'étude a révélé que leurs résultats ne montraient pas de différence pour la fertilité ultérieure en termes de taux de GIU, entre les traitements médicaux et chirurgicaux. Ces résultats ont été observés chez les patientes, qu'ils présentent ou non des facteurs de risque d'infertilité. Sinon, après ajustement aux facteurs de confusion, les antécédents d'infertilité, de maladie tubaire et le fait d'avoir un âge > 35 ans semblent être des facteurs péjoratifs de la fertilité avec des taux significativement plus faibles de GIU après GEU, les auteurs trouvaient un taux de grossesse diminué en cas de salpingectomie (HR = 0,67 [0,5–0,91]), alors que la différence n'était pas significative dans le groupe de patientes âgées de moins de 35 ans et sans facteur de risque d'infertilité : HR = 0,99 [0,8 ; 1,23] . Ainsi, en ne considérant que les femmes présentant ces facteurs de risque, il y avait des taux significativement plus élevés de GIU après des traitements conservateurs dans l'analyse multivariée. Ce résultat est important, car l'optimisation de la fertilité pour ces patientes est particulièrement importante(75). Ces résultats sont cohérent avec ceux de Ego et al, qui ont constaté après ajustement pour tous les facteurs liés aux taux de conception, que l'issue de la reproduction après la GEU dépendait en grande partie de l'âge. Dans leur registre, la probabilité de concevoir dans l'année suivant la

recherche d'une grossesse était réduite d'environ la moitié chez les femmes de 35 ans ou plus par rapport aux femmes plus jeunes, avec un taux de conception de 37% pour les femmes âgées de 35 ans et plus contre 65% pour les femmes  $\leq 24$  ans. Dans l'analyse univariée de la fertilité ultérieure dans un modèle de Cox, l'issue de la reproduction dépendait de trois facteurs. Parmi ces facteurs il y a eu l'âge dont la fertilité diminuait avec l'âge ; le taux de grossesse était environ deux fois plus faible chez les femmes de plus de 35 ans que chez les femmes plus jeunes (HR ajusté, 0,53 [IC à 95 % 0,27-1,03] et  $p=0,03$ ) (326).

Dans une étude observationnelle prospective menée à l'Hôpital Tertiaire en Inde(17), les patientes incluses ont été classées en deux groupes. Le groupe de chirurgie radicale et le groupe de chirurgie conservatrice. Les deux groupes ont été suivis pendant une période de 3 ans à partir d'une grossesse extra-utérine index. Les patientes âgées de moins de 30 ans ont eu plus de grossesses intra-utérines que celles de plus de 30 ans, chez les patientes âgées de plus de 30 ans le taux de grossesse intra-utérine était de 25 % contre 62 % chez les patientes de moins de 30 ans. On estime que la fertilité diminue de 9 % chaque année après 30 ans, en raison de l'effet du vieillissement sur l'ovule(17).

Dans leurs étude, Bruno Kenfack et al ont montré en analyse univariée que l'âge inférieur à 25 ans était parmi les facteurs associés à une fécondité plus élevée avec un HR=2.35, IC à 95% [1.02–5.41] et  $p=0,046$ (55).

Ces résultats peuvent être expliqués d'une part par une diminution du nombre et de la qualité des ovocytes avec l'âge(145), ainsi à la régression de la structure de la trompe et du microenvironnement du tractus génital se produisant avec l'âge, influençant le transport des zygotes. Shaw et al (347), affirment qu'à mesure que l'âge augmente, il y aura des variations chromosomiques dans les tissus cellulaires des blastocystes et un déclin de la fonction de la trompe, retardant le transport du zygote.

### **I.5.7.3. Antécédents d'infertilité :**

Dans une étude portant sur l'état de la future fertilité de 158 femmes ayant reçu du MTX pour GEU tubaire(203), les taux cumulés de grossesse intra-utérine et de GEU récidivante étaient de 57,5 % , 66,9 % , et de 15,4 % , 23,7 % après 1 et 2 ans respectivement. Dans l'analyse de régression de Cox, après ajustement pour tenir en compte des facteurs associés à la fertilité, seuls les antécédents d'infertilité étaient associés à de mauvaises performances de reproduction. Les auteurs suggèrent que la fertilité est liée aux antécédents médicaux de la patiente plutôt qu'au traitement de la GEU( $p=0,03$ ).

Veena KS et al (17), ont montré dans leur étude que les conditions préexistantes influencent les résultats de la fertilité plutôt que le type de chirurgie en soi. Seulement 25 % des patientes ayant des antécédents d'hypofertilité ont eu une grossesse intra-utérine, contre 46,42 % sans antécédents d'hypofertilité. Par conséquent, les patientes ayant des antécédents d'hypofertilité ont tendance à avoir les pires résultats, quelle que soit la chirurgie.

Dans l'étude menée par Bennetot et al, et après ajustement aux facteurs de confusion, les antécédents d'infertilité, étaient parmi les facteurs péjoratifs pour la fertilité avec des taux significativement plus faibles de GIU après GEU. Ainsi, en considérant uniquement les femmes présentant ces facteurs de risque type antécédents d'infertilité, les taux de GIU après les traitements conservateurs en analyse multivariée étaient significativement plus élevés. Ce résultat est important, car l'optimisation de la fertilité pour ces patientes est particulièrement importante. ainsi l'étude prospective de Becker et al(348), une étude de 261 patientes, a également montré que la salpingotomie est particulièrement bénéfique pour les patientes présentant des facteurs de réduction de la fertilité supplémentaires et souhaitant une grossesse ultérieure.

Dans l'étude de Ego et al (326), quarante-sept pour cent des patientes qui souffraient d'infertilité depuis au moins 1 an ont obtenu une GIU, contre 61% des autres patientes dans leur registre avec un OR=0,69 ,(IC à 95 % 0,47-1,01). Fernandez et al.(349) ont rapporté un OR ajusté de 0,52 (IC à 95 % : 0,29-0,82) pour une GIU spontanée chez les femmes ayant des antécédents d'infertilité. Bouyer et al.(320), ont trouvé une association significative entre l'infertilité antérieure et la grossesse dans le registre auvergne (OR= 0,40 [IC à 95 % 0,25-0,64]). Il semble logique de proposer que l'infertilité antérieure reste un déterminant de la fertilité ultérieure après le traitement.

Dans notre étude, il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre les antécédents d'infertilité et la survenue d'une conception avec un taux de conception de 69,2%(n=72) dans le groupe de patientes sans antécédents d'infertilité et un taux de conception de 57,1% (n=16) chez les patientes avec des antécédents d'infertilité. La p-value était à 0,228.

L'impact de l'infertilité antérieure que nous avons observé n'est pas cohérent avec celui d'autres études.

Cette discordance avec les études antérieures peut être expliquée par le fait que la majorité de nos patientes qui avaient des antécédents d'infertilités, leur étiologie la plus dominante c'était

en rapport avec des troubles de l'ovulation au contraire des études sus cités où l'infertilité était causée majoritairement par des troubles tubaires.

#### **I.5.7.4. Age gestationnel :**

En ce qui concerne l'âge gestationnel en cas de grossesse extra-utérine, il a été observé dans l'étude menée par Yasmin et al(228), que plus l'âge gestationnel auquel une grossesse extra-utérine survient est court, plus les chances d'obtenir une meilleure issue en matière de fertilité sont grandes. Il y avait 65,5 % (n=38) de chances de grossesse intra-utérine entre quatre et sept semaines de gestation contre 52,9%(n=18) pour un âge gestationnel au-delà de 7SA. les chercheurs dans cette étude ont conclu qu'on s'attendrait à un meilleur pronostic à des âges gestationnels plus bas de la grossesse extra-utérine, en particulier moins de 7 semaines de gestation.

De même, une étude menée en Chine (29), a montré qu'il y avait une corrélation négative entre le taux  $\beta$ -hCG à l'admission et l'issue de la grossesse après le traitement. Elito(333), pense que plus la valeur de la  $\beta$ -hCG est élevée, plus les trompes sont endommagées par les tissus de grossesse ectopique et plus il est difficile d'obtenir une issue idéale de la grossesse.

Dans notre étude, il y avait une relation statistiquement significative entre l'âge gestationnel de la grossesse extra-utérine et la survenue d'une conception dont 82,6%(n=71) des patientes qui ont conçu ont eu un âge gestationnel entre [5SA-7SA [, contre 17,4% qui ont conçu ont eu un âge gestationnel au-delà de 7SA, la p-value était à 0,002. Ainsi, un diagnostic plus précoce de la GEU à un âge gestationnel plus précoce, avec une prise en charge rapide de la grossesse ectopique, peut améliorer les perspectives de la grossesse ultérieure tout en évitant des dommages au niveau la trompe causés par les tissus de la grossesse ectopique par un temps de prolifération prolongé du tissu ectopique, exposant la trompe à une période plus longue de perturbation luminale(339), ou la survenue d'une rupture tubaire aggravant le tableau clinique ou imposant une prise en charge urgente.

#### **I.5.7.5. La parité :**

Le taux de fertilité qui en résulte après grossesse extra-utérine est significativement plus élevé chez les femmes multipares de moins de 30 ans. Les femmes ayant une parité élevée (plus de trois naissances) qui développent une grossesse extra-utérine ont un taux relativement élevé, environ 80% de conception ultérieure. Si la grossesse extra-utérine se produit lors de la première grossesse d'une femme, son taux global de conception ultérieure n'est que d'environ 35%, étant plus faible avec des antécédents d'infertilité et plus élevé sans de tels

antécédents(29). Selon l'étude menée en Chine en 2020 , l'analyse de régression logistique multivariée de la GIU a montré qu' il y avait une corrélation évidente entre la parité et la GIU après la GEU (OR=0,382 ,IC à95% [0.823-0.932],p= 0.000)(29).

Par contre dans l'étude de Bruno Kenfack et al n'ont pas trouvé de corrélation entre la parité et le taux de conception après TRT d'une GEU avec p=0,90 dans l'analyse univariée et même en analyse multivariée, il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la parité et le taux de conception (p=0,69)(55).

Selon les résultats du modèle de régression de Cox dans l'étude menée par Asgari et al(11), parmi les prédictors de la survenue d'une GIU étaient la parité avec une p= 0.015, un OR = 1.37 et un IC à 95% entre (1.06-1.77), et le nombre plus élevé de naissances vivantes, avec une p= 0.049, un OR= 1.54 et un IC à95% entre (1.01-2.37).

Dans notre étude, il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la parité et la survenue d'une conception dans notre population d'étude, la p-value=0,462.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos patientes (77,3%) étaient des nullipares et que 54,5% n'ont pas eu d'enfants.

L'analyse de régression logistique binaire a montré effectivement que l'état de la trompe controlatérale, l'âge de la patiente et l'âge gestationnel sont des facteurs majeurs qui influencent d'une façon significative la survenue de conception. Tandis que les autres facteurs intégrés dans le modèle n'ont pas montré d'effet significatif.

Dans l'analyse de régression logistique binaires on a trouvé que l'état de la trompe controlatérale influence significativement la survenue d'une conception dont la p-value = **0.003**, **OR** = 5.332, IC à 95% (1.760-16.151), l'âge influence négativement et d'une façon significative la survenue d'une conception avec une p-value=**0.008**, **OR**= 0.882, IC à 95% (0.804-0.968), de même l'âge gestationnel influence négativement et d'une façon significative la survenue d'une conception avec une p-value = **0.013**, **OR** = 0.926 et IC à 95% (0.871-0.984).

Ces résultats ont été confirmés par des études antérieures précédemment suscités.

### **I.5.8. Facteurs influençant la récurrence d'une grossesse extra-utérine :**

Après la première GEU, l'une des questions les plus fréquemment posées est de savoir si la patiente va avoir une GEU récurrente ou non. Universellement, les femmes traitées pour une GEU sont informées du risque d'environ 10 % de récurrence de la GEU et il leur est conseillé de réaliser une échographie en début de grossesse lors de toute future grossesse (350).

Pour qu'il y ait prévention secondaire, il est d'une importance primordiale d'identifier les facteurs de risque modifiables associés à la GEU récurrente. Comprendre quels sont les facteurs de risque les plus répandus de récurrence de GEU aidera les praticiens à maintenir un indice de suspicion plus élevé et à conseiller leurs patientes de manière appropriée. Si nous pouvons identifier les facteurs de risque de grossesse extra-utérine récurrente, la récurrence peut alors être potentiellement atténuée ou prévenue.

En passant par la revue de la littérature, de nombreuses études ont évalué ces facteurs de risque et une liste complète a été établie. Les facteurs de risque de GEU récurrente identifiés en commun parmi ceux-ci comprennent ; les lésions des trompes, des signes de pathologie pelvienne infectieuse, une chirurgie pelvienne antérieure, une salpingotomie, une salpingite, l'infertilité et un manque d'utilisation de contraceptifs(251).

#### **I.5.8.1. L'âge :**

Le risque de GEU augmente avec l'augmentation de l'âge maternel au-delà de 35 ans. Cette association peut être attribuée à la plupart des autres facteurs de risque liés à l'augmentation de l'âge(338).

Dans notre étude il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre l'âge des patientes et la récurrence de la GEU après traitement de la grossesse extra-utérine ( $p = 0,279$ ) ; ceci peut s'expliquer par le fait que la tranche d'âge de 25-35 ans était la plus représentée dans notre étude ; or cette période correspond à la période de fertilité féminine maximale où les problèmes de fécondité sont moindres et la période d'exposition aux différents facteurs favorisant la survenue d'une GEU est moindre.

Nos résultats concordent avec ceux rapportés par Poordast et al (38), qui ont mené une étude rétrospective transversale dans quatre centres de référence en obstétrique et gynécologie, sous la supervision de l'Université des sciences médicales de Shiraz (Iran). L'évaluation des facteurs de risque de récurrence d'une GEU postopératoire n'a révélé aucune corrélation

statistiquement significative entre l'âge maternel et la récurrence post-salpingotomie ( $p = 0,425$ ).

De même l'étude menée par Mohamed Ellaithy et al (16), qui a été réalisée dans une maternité de soins tertiaires en Arabie saoudite, entre janvier 2010 et juin 2017. Dans cette étude, l'âge maternel n'a pas eu d'impact sur les risques de récurrence de la grossesse extra-utérine ( $p=0,388$ ).

Peu d'études ont trouvé une corrélation positive entre l'âge avancé de la femme et la récurrence d'une GEU (321,350,351), au contraire, une étude a trouvé une telle association entre la jeune génération et la récurrence de la GEU (261).

### **I.5.8.2. L'état de la trompe controlatérale :**

De nombreux auteurs s'accordent à dire que le taux de récurrence est plus influencé par l'état tubaire controlatéral que le type du traitement lui-même. Pour d'autres auteurs l'état de la trompe controlatérale est l'un des facteurs de risque d'infertilité après GEU (246). Cela va de soi car la rencontre des gamètes ne peut se faire que si l'état de la trompe était favorable. Il y a toujours eu un débat sur le type de chirurgie qui devrait être pratiqué chez les femmes dont la trompe controlatérale est endommagée. Le consensus est que les femmes devraient être traitées sur une base individuelle avec un consentement éclairé. Si la trompe controlatérale est endommagée et que la préservation de la fertilité est une priorité, une salpingotomie est conseillée, car bien que cela augmente le risque de GEU récurrente à 20 %, le risque de grossesse intra-utérine est de 50 % (350).

Langer et al. ont rapporté que le taux de récurrence de la GEU était de 7 % si la trompe controlatérale était normale et de 18 à 25 % si la trompe opposée était pathologique ou absente (352).

Dans notre étude, l'évaluation de la récurrence selon l'état de la trompe controlatérale a montré qu'il y avait une relation statistiquement significative avec un taux de récurrence de 25% dans le groupe de patientes avec une trompe controlatérale pathologique et uniquement 5,4% dans le groupe de patientes avec une trompe de bonne perméabilité et une  $p\text{-value}=0,003$ . L'OR est égal à 5,88 et l'IC à 95% entre [1,59-21,69].

Veena KS et al ont montré dans leur étude que la survenue de GEU récurrente était plus fréquemment observée chez les patientes présentant une trompe pathologique que chez des patientes présentant une trompe normale. La pathologie tubaire influence la survenue d'une

grossesse extra-utérine (39,28% de récurrence dans le groupe de trompe pathologique contre 2,77% dans le groupe de trompe normale)(17), ce qui est cohérent avec notre étude.

Les infections tubaires subaiguës ou subcliniques peuvent provoquer des séquelles qui prédisposent les patientes à une GEU ultérieure ainsi qu'à une récurrence de la GEU sans stigmates tubaires et/ou péri tubaires macroscopiques évidents. On a estimé que les stigmates de pathologie tubaire infectieuse ne sont identifiés que chez moins d'un tiers des femmes traitées pour une MIP (261).

Dans une étude menée en Japon, la présence d'adhérences pelviennes et/ou de lésions de la trompe controlatérale étaient associées à un risque accru de récurrence d'une GEU ( $P < 0,05$ ) (353), Kuroda et al ont montré dans leur étude que l'incidence de la récurrence d'une GEU ne serait pas influencée par la nature du traitement chirurgical conçu pour la grossesse extra-utérine antérieure. La récurrence de la grossesse tubaire était évidente chez les femmes atteintes de troubles tubaires, tels que la destruction ciliaire et l'interférence avec le péristaltisme tubaire à la suite d'une infection antérieure, y compris la chlamydia. Ainsi, Les troubles tubaires sont clairement des facteurs de risque de récurrence et doivent être évalués lors de la chirurgie en fonction de leurs implications pronostiques pour les grossesses ultérieures.

De même dans l'étude cas-témoins rétrospective menée par Hurrell et al(350) à l'hôpital universitaire Whipps Cross à Londres, les chercheurs ont trouvé une association entre la présence d'une pathologie tubaire controlatérale et une récurrence ultérieure de la GEU. L'analyse de régression a montré que des antécédents positifs de chirurgie tubaire antérieure et de grossesse extra-utérine antérieure diffèrent chez les femmes à risque de GEU récurrente par rapport aux femmes non à risque de GEU récurrente (OR =21.133, IC à 95% [2.172 3.929],  $p=0.000$ ).

### **I.5.8.3. Antécédents de chirurgie pelvienne :**

Le rôle d'une chirurgie antérieure dans la prédisposition à la GEU est controversé. Cependant, il existe une association plus cohérente entre la récurrence d'une GEU et une chirurgie tubaire antérieure (16,321). Dans une étude, les chercheurs ont examiné la contribution de la maladie adhésive tubaire observée au moment de la salpingotomie ou de la salpingectomie pour grossesse extra-utérine(353), ils ont utilisé les scores d'adhésion moyens selon les points révisés de l'American Fertility Society. Ils ont déterminé que l'approche chirurgicale n'avait pas d'effet sur l'incidence de la GEU récurrente. Cependant, les personnes ayant des scores

d'adhésion plus élevés étaient plus susceptibles d'avoir une GEU récurrente que d'avoir une grossesse intra-utérine, quelle que soit l'approche chirurgicale(251).

Dans une étude cas-témoins incluant 61 femmes ayant eu une GEU récurrente, le risque de récurrence était accru en cas d'antécédents de chirurgie pelvienne. Notamment, de nombreuses chirurgies pelviennes antérieures qui ont conféré une association de risque dans cette étude étaient celles visant à traiter la grossesse extra-utérine indexée. Dans la même étude, ils ont déterminé que les antécédents de césarienne n'étaient pas associés à la récurrence d'une grossesse extra-utérine(321).

Dans notre étude, nous avons constaté que des antécédents de chirurgie pelvienne étaient un facteur indépendant de la récurrence d'une GEU. La comparaison du taux de récurrence de la GEU selon les antécédents de chirurgie pelvienne n'a trouvé aucune relation statistiquement significative ( $p=0,152$ ).

Notre constatation selon laquelle la chirurgie pelvienne antérieure et la chirurgie utérine étaient des déterminants indépendants de récurrence de la GEU est en accord avec la littérature précédente(16,350,351). Cependant, il existe une association plus cohérente entre la récurrence et une chirurgie tubaire antérieure (16,339). La chirurgie pelvienne peut provoquer des adhérences et des lésions tubaires(354) ; ceux visualisés lors de la chirurgie pour une GEU initiale ont été fortement associés à une GEU récurrente. Bien que l'association d'une chirurgie abdominale antérieure prédisposant à la GEU soit quelque peu sous-rapportée.

Dans l'étude menée par Gabriel Levin et al (339), 272 patientes diagnostiquées avec une GEU primaire et traitées avec un régime à dose unique de MTX intramusculaire ont été incluses. Les GEU avec récurrence (8,1%) ont été comparées à celles des GEU pour la première fois, afin d'identifier les facteurs de risque de récurrence. Les chercheurs ont constaté que les antécédents de chirurgie pelvienne étaient indépendamment associés à une GEU récurrente.

#### **I.5.8.4. Antécédent de GEU récurrente :**

Les femmes ayant des antécédents de GEU sont à risque de récurrence de GEU, avec un risque croissant avec le nombre de GEU antérieurs(340), Les femmes qui ont déjà eu une GEU sont particulièrement exposées à un risque élevé d'avoir une grossesse extra-utérine récurrente. Ce risque global de GEU est de 6 à 18 %(16).

Dans notre étude, la comparaison du taux de récurrence selon les antécédents de GEU récurrente a révélé une relation statistiquement significative avec un taux de récurrence de

33,3% dans le groupe de patientes avec antécédent de GEU contre 5,8% chez les patientes sans antécédents de GEU, la p-value=0,001, OR=8,07 et l'IC à 95% entre [1,946-33,474].

Dans l'étude effectuée par Skjeldestad et al(261), les patientes ayant déjà eu deux grossesses extra-utérines par conception naturelle et traitées par salpingectomie ou salpingotomie ont été retrouvées avec un risque 10 fois plus élevé de nouvelles grossesses extra-utérines par rapport à celles qui n'en avaient eu qu'une auparavant. Cela a effectivement réduit leur capacité à obtenir une grossesse naturellement et à la mener à terme à 4 %(261). Cependant, cette conclusion a été tirée sur la base de seulement 5 patientes ayant eu plus de deux grossesses extra-utérines.

Bangsgaard a observé que des antécédents de GEU augmentaient le risque de future GEU jusqu'à 10 à 25 % (256). Chandrasekhar a constaté que l'odds ratio de la GEU était de 12,5 après une grossesse extra-utérine antérieure et de 76,6 après deux GEU antérieures (257).

Les résultats de l'étude menée par Poordast sont dans le même sens des études précédemment décrites, où 12,8 % de tous les cas ont développé une GEU après au moins une grossesse extra-utérine antérieure, et les risques de récurrence chez les sujets ayant des antécédents de GEU étaient 9,7 fois plus élevés que ceux n'ayant pas d'antécédents (OR = 9,7)(38).

De même Patil et al (355) ont rapporté que, après avoir vécu une grossesse extra-utérine, une femme a une probabilité 7 à 13 fois plus élevée d'une autre. De plus, une femme ayant déjà eu une grossesse extra-utérine a 10 à 25 % de chances d'avoir une future grossesse tubaire(355). Parashi et al (252) ont également enregistré une augmentation de près de 58 fois du risque de grossesse extra-utérine chez les femmes iraniennes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine et Ankum et al(356) ont montré qu'une grossesse extra-utérine antérieure était fortement associée à une grossesse extra-utérine ultérieure.

Cela peut être expliqué par le fait que les lésions tubaires résultant de la salpingite semblent être irréversibles. Si elles étaient suffisamment graves pour provoquer une GEU initiale, les mêmes adhérences intraluminales ou le même dysfonctionnement continueraient de menacer toute grossesse ultérieure(357).

### **I.5.8.5. Antécédents d'infertilité :**

La corrélation entre l'infertilité antérieure et la survenue d'une récurrence de grossesse extra-utérine est d'un grand intérêt pour les chercheurs et a été bien documentée(340). La MIP est un facteur possible sous-jacent à la fertilité réduite et à la récurrence de la GEU. L'infertilité

causée par des lésions des trompes de Fallope peut être attribuée à une GEU antérieure et à un traitement chirurgical. Les lésions tubaires peuvent perturber le passage du zygote à travers la trompe de Fallope et dans la cavité utérine, et prédisposent ainsi les femmes à une autre GEU. Les patientes souffrant d'infertilité ont plus de chances de recevoir un traitement chirurgical ou un bilan d'infertilité, ce qui augmente également leur risque de GEU. Ainsi, l'association entre des antécédents d'infertilité et une GEU récurrente pourrait être due à des facteurs tubaires ou à des lésions tubaires causées par le traitement de l'infertilité, qui auraient pu, à leur tour, provoquer une GEU(351).

Dans notre étude nous avons trouvé une relation statistiquement significative entre les antécédents d'infertilité et le risque de récurrence, les patientes ayant des antécédents d'infertilité étaient plus susceptibles de souffrir d'une autre GEU que les patientes n'ayant pas d'antécédents d'infertilité ( $p=0,04$ ), l'OR=3,55 et l'IC à 95% [0,996-12,65].

Dans l'étude cas-témoins menée par D Zhang et al(358), cette étude a été approuvée par le comité d'examen institutionnel de l'Hôpital international de santé maternelle et infantile pour la paix à Shanghai, en Chine, les résultats de l'analyse multivariée ont montré que les femmes ayant des antécédents d'infertilité étaient plus susceptibles de souffrir d'une autre GEU que les femmes qui n'avaient pas d'antécédents d'infertilité (OR ajusté = 3,84, IC à 95 % [2,16-6,86] ). Cela suggère que les femmes ayant des antécédents d'infertilité doivent être attentives à la récurrence de la GEU.

De même l'étude menée par Asah-Opoku (247), a révélé que les femmes ayant des antécédents d'infertilité étaient six fois plus susceptibles de développer une grossesse extra-utérine. Il a été postulé que, dans les cas d'infertilité due à des pathologies tubaires, lorsqu'une grossesse se produit, elle peut s'implanter dans la trompe de Fallope(355). Parce qu'il a été démontré que le facteur tubaire est un contributeur significatif à l'infertilité au Ghana(274), cela pourrait expliquer l'association actuelle de la grossesse extra-utérine avec l'infertilité. L'association est également cohérente avec une méta-analyse d'Ankum et al(356), qui ont montré un risque légèrement accru de grossesse extra-utérine avec des antécédents d'infertilité ; cependant, elle est en contradiction avec l'étude de Parashi et al(252), qui n'ont trouvé aucune association entre l'infertilité et le risque de grossesse extra-utérine.

Une infertilité antérieure qui était associée à une augmentation des risques de récurrence de GEU dans certaines étude secondaire à une pathologie tubaire sous-jacente ou à un traitement de l'infertilité ,cette association n'était pas évidente dans d'autres études (16,350). Ainsi

l'étude menée en Chine par Wang et al (340), malgré que les résultats ont révélé une différence significative dans l'infertilité antérieure entre les deux groupes d'étude avec une proportion plus élevée dans le groupe de récurrence ( $P < 0,001$ ), cependant, l'infertilité antérieure ne s'agissait pas d'un facteur de risque significatif pour la récurrence d'une GEU.

L'étude menée par Bennetot et al (75) a montré que les patientes ayant des antécédents d'infertilité avaient des taux de récurrence significativement plus faibles, ce taux plus faible de récurrence en cas d'antécédent d'infertilité pourrait s'expliquer par une baisse globale de la fertilité chez ces patientes.

### **I.5.8.6. ATCD de maladie inflammatoire pelvienne MIP :**

L'infection pelvienne, en particulier lorsque la trompe est impliquée, peut déformer l'anatomie tubaire normale, perturber la fonction ciliaire et provoquer une obstruction luminale. Une infection pelvienne peut également créer des adhérences pelviennes qui altèrent la perméabilité tubaire(339).

Dans notre étude, aucune relation statistiquement significative n'a été retrouvée entre les antécédents de maladie inflammatoire pelvienne et d'infection génitale haute et la récurrence d'une GEU( $p=0,695$ ).

Nos résultats concordaient avec certaines études antérieures.

Dans l'étude effectuée par Gabriel Levin(339), l'analyse univariée a démontré que le MIP était associé à une récurrence de la GEU. Cependant, les données statistiques de l'analyse multivariée n'ont pas démontré de signification statistique, ce qui pourrait indiquer que le MIP n'est pas un facteur de risque indépendant de récurrence de la GEU. Néanmoins, ces résultats concordaient avec d'autres études montrant que le MIP n'affecte que le risque d'une première GEU et n'augmente pas le risque d'une GEU récurrente(357).

Dans l'étude menée par Mohamed Ellaithy et al(16), la MIP antérieure était un prédicteur indépendant important de récurrence d'une GEU,  $p=0.0077$ , OR=6.005, IC à 95% (1.605 - 22.464). Ce résultat était également évident dans certaines études (261,353) , au contraire, d'autres n'ont pas trouvé de différence significative dans l'association entre une MIP et le risque de récurrence d'une GEU, très probablement en raison d'une sous-déclaration et/ou d'un sous-diagnostic (321,351).

Ceci peut être expliqué d'une part par le fait qu'il est possible que la salpingite joue un rôle dans l'étiologie de la GEU initiale, mais pas dans celle de la GEU récurrente. Bien qu'il ait

été démontré que la salpingite (c'est-à-dire l'infection et l'inflammation de la trompe de Fallope) est un facteur de risque important pour la première GEU, elle n'augmente pas nécessairement le risque de récurrence(358). Ce phénomène peut s'expliquer par le fait qu'une fois que la salpingite a induit des lésions tubaires irréversibles et provoqué une GEU initiale, plus loin, les lésions tubaires causées par la GEU et son traitement correspondant peuvent empêcher toute grossesse future de se produire. Par conséquent, après la GEU initiale, l'effet de la salpingite sur la trompe de Fallope peut ne pas être lié à la survenue d'une GEU récurrente.

D'autre part, la possibilité des incohérences dans le diagnostic de la maladie inflammatoire pelvienne (MIP) peuvent survenir, conduisant à un sous-diagnostic chez certaines patientes et à un surdiagnostic chez d'autres.

### **I.5.8.7. ATCD d'avortement :**

Alors que certaines études n'ont suggéré aucune association entre la GEU et les antécédents d'avortement, d'autres ont constaté que les patientes atteintes de GEU récurrente étaient plus susceptibles d'avoir eu une fausse couche spontanée, avec des chances croissantes avec le nombre de fausses couches.

Dans notre étude, il n'y avait aucune relation statistiquement significative entre les antécédents d'avortement et la survenue d'une récurrence ( $p=1,00$ ), une telle association n'était pas évidente aussi dans d'autres études (350,351).

A l'inverse, dans l'étude menée par Wang et al(340), la présence de fausses couches spontanées antérieures était associée à un risque accru de récurrence d'une GEU, les patientes ayant eu une récurrence étaient plus susceptibles d'avoir eu un nombre plus élevé d'avortements ( $P < 0,001$ ). Cette étude a eu des résultats cohérents avec ceux de Butts et al(321), selon lesquels l'avortement était un facteur de risque important pour la récurrence d'une GEU.

De même, dans l'étude menée en Chine en 2020, les chercheurs ont trouvé que chez les cas avec des antécédents de fausse couche, le risque de récurrence d'une GEU était 1,885 fois plus élevé que dans les cas sans ces antécédents, ce qui pourrait être lié à l'infection pelvienne secondaire après une fausse couche(29).

Cette relation entre les antécédents d'avortement et le risque de survenue d'une récurrence pourrait être expliquée par l'hétérogénéité du taux d'avortement entre les régions et les pays

et la fréquence des IVG dans certains avec un risque accru de MIP. Même dans les pays à revenu élevé, l'incidence de la MIP après l'avortement atteint 10 %(351).

L'analyse de la régression logistique binaire a montré que les antécédents de GEU est le seul facteur majeur qui influence négativement et d'une façon significative la récurrence d'une grossesse extra-utérine,  $p\text{-value} = \mathbf{0.045}$ , OR = 0.153, IC à 95% (0.024-.962).

Tandis que les autres facteurs intégrés dans le modèle n'ont pas montré d'effet significatif. Cette relation significative a été largement approuvée dans les études antérieures précédemment citées qui ont montré qu'une grossesse extra utérine récurrente peut se produire dans jusqu'à un tiers des grossesses après une grossesse extra-utérine (7,61). Il n'est pas surprenant que les résultats de l'étude actuelle soient identiques aux rapports précédents sur l'augmentation du risque ultérieur de GEU par ce facteur de risque traditionnel. Cette constatation indique que les facteurs de risque traditionnels jouent toujours un rôle majeur dans la survenue de la GEU.

Le nombre de grossesses extra-utérines antérieures est directement corrélé au risque de récurrence. Le risque de développer une nouvelle grossesse extra-utérine est multiplié par dix chez les femmes ayant des antécédents de deux grossesses extra-utérines, par rapport aux femmes ayant des antécédents d'une seule grossesse extra-utérine(7,21). L'observation d'une récurrence controlatérale renforce la théorie de l'inflammation chronique conduisant à une pathologie tubaire en tant que mécanisme primaire d'implantation extra-utérine(7).

---

*LIMITES DE NOTRE  
ETUDE*

---

La présente étude présente certaines limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique qui a été réalisée uniquement sur les patientes prise en charge dans le service de gynécologie obstétrique du CHU de Constantine ce qui pourrait influencer notre capacité de généraliser les résultats à d'autres centres avec la possibilité d'un biais de sélection.

Dans notre étude, le taux de conception chez les patientes traitées par des procédures médicamenteuses et chirurgicales était similaire. Cependant, les lacunes de cette étude concernent la faible taille de l'échantillon et la courte période de suivi des patientes. Une étude plus approfondie est nécessaire pour confirmer ou infirmer les résultats de notre étude ; d'autres études multicentriques basées sur la population et portant sur des échantillons plus importants sont justifiées avec des durées de suivi plus longues.

Une autre limite de notre étude était que la coelioscopie n'était utilisée chez aucune des patientes, cette méthode de traitement n'était pas disponible dans la zone d'étude actuelle. De plus, l'utilisation du bleu de méthylène pour tester la perméabilité de la trompe aurait fourni des informations précises.

L'autre inconvénient de cette étude est l'absence de groupe témoin. Les résultats doivent être confirmés dans des essais randomisés contrôlés. La comparaison avec un groupe témoin bien sélectionné peut nous donner des résultats plus précis.

---

*RECOMMANDATIONS*

*ET*

*PERSPECTIVES*

---

-L'incidence des grossesses extra-utérines dans notre service est similaire à celle des pays en développement (1 % à 2 %). Cette incidence peut être réduite en travaillant sur les facteurs de risque évitables. Les GEU touchent des femmes le plus souvent jeunes, avec un fort désir de grossesse ultérieure. La présence d'un antécédent de GEU, de récurrence de cette dernière, de salpingite, de chirurgie tubaire, ou l'existence d'adhérences ou d'altération de la trompe controlatérale signalée en per opératoire ou suite à une HSG, impactent profondément la procréation spontanée ultérieure de la patiente. Tenant compte de la connaissance des facteurs de risque chez les femmes en âge de procréer et la sensibilisation sur le sujet, ces facteurs devraient permettre d'identifier les femmes à risque de développer la GEU en vue d'un suivi de proximité et d'une éducation ciblée en matière de santé publique.

Bien reconnaître les facteurs de risque permet de réaliser la prévention primaire de la GEU, de cibler les populations à risque en vue d'un dépistage précoce et d'éduquer les patientes traitées afin d'éviter les récurrences.

La prescription d'inducteurs de l'ovulation, comme le clomifène et d'autres médicaments, est devenue une pratique courante pour traiter les problèmes de fertilité. Cependant, une utilisation excessive et inappropriée de ces médicaments soulève des préoccupations majeures en matière de sécurité sanitaire et d'efficacité des traitements.

De nombreux couples souhaitent concevoir et face à des difficultés, se tournent rapidement vers les inducteurs de l'ovulation dont leur utilisation croissante augmenterait l'incidence de la GEU. Malheureusement, cette tendance est souvent exacerbée par un manque de diagnostic adéquat et d'évaluation des causes sous-jacentes de l'infertilité. Selon certaines études, une part significative des prescriptions d'inducteurs est faite sans une investigation approfondie, ce qui peut conduire à des traitements inappropriés.

La prescription abusive des inducteurs de l'ovulation est un enjeu de santé publique qui nécessite une attention accrue. En améliorant l'évaluation des patientes, en favorisant l'éducation sur les options de traitement et en adoptant une approche prudente, il est possible de réduire les risques associés et d'améliorer les résultats pour les femmes souhaitant concevoir.

## RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Pour éviter les prescriptions prématurées, il est essentiel d'adopter une approche plus responsable :

- \*Les médecins doivent procéder à des évaluations complètes avant de prescrire des inducteurs de l'ovulation, afin de comprendre les causes de l'infertilité.

- \*La prescription d'inducteurs de l'ovulation devrait être limitée à des cas clairement justifiés et surveillés étroitement pour éviter des effets indésirables.

- \*Il est important de sensibiliser les professionnels de santé sur la nécessité d'une approche réfléchie et individualisée dans le traitement de l'infertilité, tout en suivant les recommandations de bonnes pratiques établies par les autorités sanitaires et les sociétés savantes, telles que l'ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) et l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) ce qui permettra de restreindre l'utilisation des inducteurs de l'ovulation à des cas bien justifiés et évitez les prescriptions de manière excessive ou non contrôlée.

- \*Assurer une formation continue aux professionnels de santé sur les meilleures pratiques et les dernières recommandations en matière de traitement de la fertilité.

-Le diagnostic tardif des grossesses extra-utérines reste un problème de santé publique, en particulier dans les zones rurales et auprès des femmes peu informées sur les symptômes précoces de cette affection. En combinant des actions de sensibilisation, une formation renforcée des professionnels de santé, et l'amélioration de l'accès aux moyens de diagnostic, il est possible de réduire significativement le risque de complications graves liées à un diagnostic tardif. Une prise en charge rapide permet non seulement d'améliorer le pronostic vital, mais également de préserver la fertilité et la qualité de vie des patientes.

Former les agents de santé communautaires et les médecins généralistes à orienter rapidement les patientes vers des structures de diagnostic lorsqu'une GEU est suspectée.

Développer des protocoles clairs pour les services d'urgence et de gynécologie sur la gestion des douleurs pelviennes et des métrorragies chez les femmes en âge de procréer. Un algorithme de prise en charge peut aider à prioriser les examens nécessaires.

Campagnes de Sensibilisation dans les Médias : diffuser des informations sur la GEU via les réseaux sociaux, la télévision, et dans les centres de santé locaux pour atteindre une large

## RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

audience. Dans les zones rurales, des affiches et brochures dans les centres de santé et les pharmacies peuvent être très utiles.

Sensibilisation des Sage-Femmes et Agents de Santé Communautaire : Dans les zones rurales, former les sage-femmes et agents de santé communautaire sur les signes cliniques de la GEU et l'importance d'un dépistage précoce permet d'orienter rapidement les patientes vers un centre de diagnostic.

L'éducation de la population pour une consultation précoce est essentielle afin d'éviter tout retard de diagnostic pouvant aboutir au décès maternel.

En cas de traitement chirurgical d'une GEU, le choix entre un traitement conservateur ou radical doit tenir compte aussi bien des antécédents de la patiente, de l'état du pelvis et plus précisément des deux trompes en per opératoire et enfin du désir de fertilité ultérieure exprimé par la patiente en pré opératoire.

D'après les preuves disponibles, nous pensons que pour les patientes dont la trompe controlatérale est saine et qui ont été opérées pour une grossesse tubaire, la fertilité ultérieure après salpingectomie et salpingotomie est similaire. Les perspectives de fertilité ne seront pas améliorées par la salpingotomie par rapport à la salpingectomie ; nous suggérons que la salpingectomie soit choisie pour les femmes présentant une grossesse tubaire si la trompe controlatérale semble saine, tandis que la fertilité est meilleure après traitement chirurgical conservateur quand la trompe controlatérale est altérée. D'autres étude multicentrique de grande qualité et portant sur des échantillons importants sont nécessaires pour une vérification plus approfondie.

Les femmes présentant un risque accru de récurrence de la grossesse extra -utérine représentent un sous-groupe distinct de patientes, elles ont besoin de soins particuliers lors des grossesses ultérieures, y compris la nécessité d'une prise de rendez-vous précoce.

Toute patiente présentant des facteurs de risque de récurrence de la grossesse extra-utérine, surtout des ATCD de GEU doit bénéficier en cas de survenue d'une nouvelle grossesse, d'un diagnostic précoce par une échographie endovaginale systématique afin d'asseoir le diagnostic positif et topographique de la grossesse, avec en cas de récurrence, un traitement optimal qui sera proposé dans les meilleurs délais.

Après une grossesse extra-utérine, il est essentiel d'adopter une approche globale pour aider les femmes à retrouver leur fertilité, pensez dans l'avenir à mettre en place au sein de chaque service universitaire de gynécologie-obstétrique des consultations de suivi spécialisées destinées à des consultations post-GEU pour évaluer la santé reproductive des femmes, discuter des grossesses futures et les risques associés. Ces consultations devraient être programmées à des intervalles réguliers (par exemple, tous les trois mois après une GEU).

Étant donné que les données sur les patientes évaluées dans cette étude ont été obtenues auprès d'un seul hôpital, la possibilité d'un biais de sélection et d'une validité externe limitée des résultats doit être prise en compte. Les données obtenues dans le cadre de cette étude observationnelle prospective devraient être validées par de futurs essais cliniques randomisés, idéalement avec des délais de suivi plus long.

La question de la récurrence de la GEU et de sa prédiction reste discutable. Les études précédentes sont différentes en termes de conception, de méthodologie, de population recrutée et de durée de suivi, ce qui pourrait expliquer la grande divergence dans les résultats publiés. Afin d'obtenir une puissance statistique adéquate pour la plupart des prédicteurs potentiels de la récurrence de la GEU, une étude de cohorte à suivi prolongé basée sur un registre national ou une grande étude de cohorte multicentrique à suivi prolongé est nécessaire. Cela peut également ouvrir la fenêtre pour explorer le rôle des différents facteurs dans la prédiction de la GEU primaire et récurrente.

Les futures études devraient comparer les femmes avec des trompes controlatérales saines historiquement et cliniquement prouvées afin de s'assurer que les données concernant le potentiel de la future grossesse sont robustes. Cela impliquerait d'exclure toutes les femmes présentant des facteurs de risque de pathologie tubaire dans les antécédents et d'exclure également toutes les femmes présentant une pathologie intra-abdominale et pelvienne indiquant une maladie tubaire potentielle. L'exactitude de ces données doit nous donner le poids nécessaire pour former les plus jeunes médecins à des pratiques validées.

Au cours des 40 dernières années, la coelioscopie est devenue le gold standard pour la prise en charge chirurgicale de la GEU ; une intervention rapide et mini-invasive est tout à fait possible. Cependant, la compréhension de cette technique reste limitée pour le grand public et parfois pour les professionnels de santé dans les régions où son usage n'est pas courant. En vulgarisant ses principes et en facilitant son usage auprès des professionnels et du grand

## RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

public, nous pouvons encourager une prise en charge plus rapide, plus sûre et plus accessible pour toutes les femmes.

Pour pouvoir assurer à nos patientes cette voie thérapeutique, nous recommandons :

- \*Faciliter l'accès aux équipements en dotant les hôpitaux de coelioscopies et en assurant la maintenance ce qui permet aux professionnels de santé de l'utiliser sans obstacles logistiques.

- \*Organiser des sessions de formation pour les gynécologues et les professionnels de santé en leur permettant d'acquérir des compétences en coelioscopie pour le traitement de la GEU.

- \*Organiser des formations théoriques et pratiques en coelioscopie pour les gynécologues, et équipes de bloc opératoire. Les ateliers pratiques, où les participants peuvent s'entraîner sur des simulateurs ou avec des opérateurs expérimentés, sont essentiels pour renforcer les compétences.

Rentabiliser aux mieux les actions de jumelage en rendant opérationnelle la pratique de la coelioscopie, dans les structures où cette pratique chirurgicale peine à s'installer ou n'existe pas du tout.

# *CONCLUSION*

La grossesse extra utérine reste une pathologie fréquente et grave. Elle constitue une urgence gynécologique car elle engage le pronostic vital et la fertilité ultérieure. Elle reste la principale cause de la mortalité au premier trimestre de la grossesse dans les pays à faible revenu, du fait d'une couverture sanitaire insuffisante, ce qui cause le plus souvent d'une prise en charge aux stades de complications hémorragiques.

Son incidence est en nette augmentation, qui se trouve diversement répartie à travers le monde en raison des différences dans la prévalence de ses facteurs de risque, le degré de sensibilisation et l'accès aux soins de santé. Notre incidence de 2,5%, soit 1/40 naissances est dans l'intervalle rapporté dans la littérature.

La GEU touche par définition des femmes en âge de procréer et pour une grande partie avec un désir de grossesse, dans notre population on note la prédominance de la tranche d'âge de moins de 35 ans avec des patientes qui sont majoritairement des nullipares et qui sont désireuses de grossesse.

Les facteurs de risque ne sont pas totalement superposables à ceux retrouvés dans les séries décrites dans la littérature, mais on note une prédominance de la prescription des inducteurs de l'ovulation comme facteur de risque de la grossesse extra-utérine chez les patientes de notre population d'étude, ce qui est liée dans certaine situation à la prescription prématurée chez des patientes trop impatientes pour concevoir.

L'éventail des présentations cliniques des GEU va de la femme asymptomatique avec une grossesse extra-utérine découverte à l'échographie endovaginale à l'hémorragie intra-abdominale massive et à l'effondrement, se présentant au service des urgences en état de choc hémorragique. Dans notre étude, l'aménorrhée secondaire était le symptôme majeur mobilisant les patientes à consulter à notre niveau, avec un âge gestationnel ne dépassant pas les 7SA dans pratiquement les deux tiers des patientes, alors que la triade classique des symptômes n'a été signalée que chez le un quart des patientes.

Malgré les améliorations apportées au diagnostic et à la prise en charge de la grossesse extra-utérine, la rupture de la GEU continue d'être une cause importante de mortalité et de morbidité liées à la grossesse, le manque de connaissances sur cette maladie entraîne souvent un retard dans le diagnostic, ce qui peut affecter la fertilité ultérieure de la patiente et même mettre la vie en danger. Des signes de choc hémorragique avec instabilité hémodynamique liées à une rupture tubaire ont été signalés chez 17 patientes de notre population d'étude,

orientées des zones rurales où l'accès au soin est limité, mais aussi des erreurs diagnostic ont été également signalées chez d'autres patientes.

Quelles que soient les circonstances, la confrontation de l'évolutivité biologique et des données échographique est indispensable au diagnostic qui est devenu de plus en plus précoce, du fait des progrès réalisés dans le dosage de la  $\beta$ hCG et de l'échographie endovaginale couplée à l'examen doppler couleur. Ainsi, un traitement conservateur est plus fréquemment possible. L'échographie endovaginale est une méthode standard pour le diagnostic de la GEU qui a une spécificité de 99 % et une sensibilité de 69 %. Dans notre étude, une image latéro utérine hétérogène a été objectivée chez plus de deux tiers des patientes avec une taille maximale ne dépassant pas les 4cm.

La décision de prise en charge chirurgicale ou médicale d'une grossesse extra-utérine doit être guidée par les données cliniques, de laboratoire et radiologiques initiales, ainsi que par le choix éclairé de la patiente basé sur une discussion des avantages et des risques de chaque approche. Alors que la chirurgie a toujours été le traitement principal de la grossesse extra-utérine, le diagnostic précoce permet un TRT de plus en plus conservateur, qu'il soit médical ou chirurgical. Vu que nos patientes ont été majoritairement diagnostiquées d'une manière précoce, plus de la moitié ont reçu un TRT médical au méthotrexate selon un protocole à dose unique de MTX avec la possibilité de refaire la même dose en cas de diminution défavorable du taux de  $\beta$ hCG. Une réussite du TRT médical est rapportée chez pratiquement 80% des patientes éligible à une prise en charge médicale, tandis qu'un échec thérapeutique avec prise en charge chirurgicale n'a concerné que les 20% restantes à cause d'une rupture tubaire ou non réponse au TRT médical. Il faut toujours se rappeler que la rupture tubaire ne connaît pas de marqueur prédictif et peut survenir même avec des taux de  $\beta$ hCG de moins de 100 UI/l.

Pour les patientes chez lesquelles la prise en charge médicale échoue ou lorsque la présentation clinique et le protocole suggèrent que la chirurgie est l'option la plus privilégiée, une chirurgie avec salpingotomie ou salpingectomie est recommandée pour un traitement définitif. Au total, dans notre étude, 59,85% ont reçu un TRT médical au MTX, tandis que 40,20% ont été prise en charge chirurgicalement.

Dans la prise en charge chirurgicale d'une grossesse extra-utérine, la décision de pratiquer une salpingotomie ou une salpingectomie pour le traitement de la grossesse extra-utérine doit être guidée par l'âge de la patiente, son état clinique, son désir de fertilité future et l'étendue des lésions des trompes de Fallope. En cas de traitement conservateur par salpingotomie un suivi

par  $\beta$ hCG doit être effectué afin de dépister une stagnation ou une réascension en faveur d'une persistance du trophoblaste ce qui justifie un traitement complémentaire par méthotrexate, dans notre étude, l'adjonction du méthotrexate était nécessaire uniquement pour deux patientes.

Par conséquent, le succès d'un traitement médical de la grossesse extra-utérine dépend essentiellement de l'éducation des patientes qui doivent se rendre à l'hôpital dès l'apparition des symptômes, et de la formation du personnel médical et paramédical qui doit toujours suspecter une grossesse extra-utérine lorsqu'une femme sexuellement active consulte un médecin. Le manque de connaissances sur cette maladie entraîne souvent un retard dans le diagnostic, ce qui peut affecter la fertilité ultérieure de la patiente et même mettre la vie en danger.

La fertilité ultérieure en fonction du type de traitement demeure quant à elle une question essentielle et doit faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Néanmoins, aucune donnée ne permet à ce jour de conclure définitivement sur ce point.

Chez les patientes présentant des GEU tubaires, la probabilité d'une future conception est élevée et indépendante de la modalité de traitement. Dans notre étude, les résultats en matière de conception sont de l'ordre de 66,7%, ils ne différaient pas significativement chez les femmes subissant le traitement médical ou la chirurgie pour la grossesse extra-utérine. Les résultats de notre étude tendent à confirmer que les méthodes privilégiées pour le traitement de la grossesse extra-utérine ne se sont pas révélées supérieures les unes aux autres en termes de fertilité ultérieure et que la fertilité dépend avant tout des caractéristiques préexistantes des patientes (âge, lésions tubaires et infertilité) plutôt que du type de traitement de la GEU. L'hypofertilité, la pathologie tubaire et l'âge influenceront l'issue de la fertilité après une grossesse extra-utérine. La chirurgie radicale ou conservatrice n'a aucune influence sur l'issue future de la grossesse.

Les résultats de la présente étude et les données de la littérature montrent que les procédures de salpingectomie et de salpingotomie n'ont montré aucune différence significative en ce qui concerne les résultats de fertilité chez les patientes atteintes de GEU tubaire. Ainsi, le choix du traitement chirurgical pour les patientes atteintes de GEU souhaitant concevoir à l'avenir devrait être évalué de manière exhaustive dans les milieux cliniques. Selon les preuves disponibles, nous pensons que pour les patientes opérées pour une grossesse tubaire et ayant une trompe controlatérale saine, la fertilité ultérieure après salpingectomie et salpingotomie

est similaire. Les perspectives de fertilité ne seront pas améliorées par la salpingotomie par rapport à la salpingectomie, de plus, la salpingotomie peut être compliquée par une grossesse extra-utérine persistante. Nous suggérons que la salpingectomie soit choisie pour les femmes ayant une grossesse tubaire si la trompe controlatérale semble saine.

En pratique, nous proposons que chez les femmes ayant une grossesse extra-utérine et une indication pour la chirurgie, la salpingotomie devrait être préférée si la trompe controlatérale est pathologique, car le taux cumulatif de grossesses intra-utérines est plus élevé qu'après une salpingectomie. La salpingotomie devrait également être proposée aux femmes ayant des trompes controlatérales normales, en particulier si elles ont un âge élevé ou ont des antécédents d'infertilité. Pour les femmes d'un âge plus jeune avec des trompes controlatérales macroscopiquement saines et sans antécédents d'infertilité ou de maladie tubaire, la prise de décision partagée entre la patiente et le médecin doit être basée sur l'expérience chirurgicale, ainsi que sur les avantages et les risques potentiels des deux techniques.

La plupart des femmes après une GEU primaire ont deux questions importantes : premièrement, l'impact de la GEU sur la fertilité future, et deuxièmement, les risques de la récurrence d'une GEU dans les grossesses ultérieures. Cette étude aiderait à apporter une réponse à ces questions et à fournir des preuves qui guideront le gynécologue lors de la consultation des patientes. Il serait également utile de choisir la modalité de traitement la plus appropriée tout en tenant compte des facteurs de risque pré-traitement. Les femmes présentant un risque accru de récurrence d'une GEU représentent un sous-groupe distinct des patientes, elles ont besoin de soins particuliers lors des grossesses ultérieures, y compris la nécessité d'une prise de rendez-vous précoce. Les implications pour la santé reproductive future exigent que les femmes atteintes de GEU récurrente soient rapidement identifiées et prises en charge avec le niveau approprié d'expertise.

Il n'y a toujours pas de consensus sur les facteurs de risque associés à la grossesse extra-utérine récurrente et sur sa prise en charge. Dans l'ensemble, certains facteurs de risque qui semblent être systématiquement associés à la récurrence de la GEU comprennent les adhérences pelviennes observées au moment de la grossesse index et une chirurgie pelvienne antérieure. Certains auteurs proposent qu'il ne soit pas possible de prévenir la récurrence secondaire chez les patientes ayant déjà eu une grossesse extra-utérine, dans notre étude l'antécédents de GEU était le facteur majeur dans la prédiction de la survenue d'une récurrence de la GEU et même en absence d'autres facteurs influençant. Cependant, avec un taux de

récidive de 10 à 20 % une fois qu'une patiente a des antécédents de grossesse extra-utérine, il vaut la peine d'enquêter davantage pour savoir s'il existe une option de prise en charge qui réduira ce risque autant que possible.

Les études sur ce sujet ainsi que notre étude n'ont conclu à aucune différence dans les taux de fertilité après une salpingotomie ou une salpingectomie. Cependant, compte tenu de l'hétérogénéité des présentations cliniques et de la prise de décisions des patientes et des prestataires, il demeure difficile d'évaluer véritablement toutes les options de prise en charge d'une grossesse extra-utérine index et le risque ultérieur de récurrence sur un pied d'égalité. Bien que cela ne soit pas définitif, la compréhension des facteurs de risque qui peuvent exposer les patientes à un risque plus élevé peut donner aux praticiens de santé la possibilité de conseiller et d'évaluer les patientes avec plus de précision lorsqu'il existe un indice de suspicion plus élevé.

Enfin, on peut conclure qu'un examen attentif des données de la grossesse extra-utérine primaire est d'une grande valeur pour prédire la fertilité ultérieure et le risque potentiel de récurrence à l'avenir.

# LISTE DES ABREVIATIONS

| Ordre<br>alphabétique | Abréviation | Appellation complète                           |
|-----------------------|-------------|------------------------------------------------|
| <b>A</b>              | ALAT        | Alanine aminotransférase                       |
|                       | AMP         | Assistance médicale à la procréation           |
|                       | ASAT        | Aspartate aminotransférase                     |
|                       | ATO         | Abcès tubo-ovarien                             |
| <b>B</b>              | β-HCG       | Beta human chorionic gonadotropin              |
|                       | BMJ         | British Medical Journal                        |
| <b>C</b>              | CT          | Chlamydia trachomatis                          |
|                       | CFA         | Compte des follicules antraux                  |
|                       | CHUC        | Centre hospitalo-universitaire de Constantine  |
|                       | CC          | Citrate de clomifène                           |
|                       | CRAT        | Centre de référence sur les agents tératogènes |
| <b>D</b>              | DHFR        | Dihydrofolate réductase                        |
|                       | DIU         | Dispositif intra utérin                        |
|                       | DNC         | Délai nécessaire pour concevoir                |
| <b>E</b>              | EGF         | Facteur de croissance épidermique              |
| <b>F</b>              | FIV         | Fécondation in vitro                           |
|                       | FDA         | food and drug administration                   |
|                       | FSH         | Follicle stimulating hormone                   |
| <b>G</b>              | GB          | Globules blancs                                |
|                       | GEU         | Grossesse extra utérine                        |
|                       | GIU         | Grossesse intra-utérine                        |
|                       | GnRH        | Gonadotropin releasing hormone                 |
| <b>H</b>              | HR          | Hazard ratio                                   |
| <b>I</b>              | IC          | Intervalle de confiance                        |
|                       | IA          | Inhibiteurs de l'aromatase                     |
|                       | IUI         | Insémination intra-utérine                     |
|                       | IM          | Intramusculaire                                |
|                       | (IOP)       | Insuffisance ovarienne prématurée              |
|                       | IRM         | Imagerie par résonance magnétique              |
|                       | IV          | Intraveineuse                                  |
|                       | IVG         | Interruption volontaire de grossesse           |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|          |             |                                                          |
|----------|-------------|----------------------------------------------------------|
| <b>J</b> | <b>J</b>    | <b>Jour</b>                                              |
| <b>L</b> | <b>LH</b>   | <b>Luteinizing hormone</b>                               |
| <b>M</b> | <b>MIP</b>  | <b>Maladie inflammatoire pelvienne.</b>                  |
|          | <b>ml</b>   | <b>Millilitre</b>                                        |
|          | <b>mm</b>   | <b>Millimètre</b>                                        |
|          | <b>MTX</b>  | <b>Méthotrexate</b>                                      |
|          | <b>mUI</b>  | <b>Milli unité internationale</b>                        |
| <b>N</b> | <b>NFS</b>  | <b>Numération formule sanguine</b>                       |
| <b>O</b> | <b>OMS</b>  | <b>Organisation mondiale de la sante</b>                 |
|          | <b>OR</b>   | <b>Odds ratio</b>                                        |
| <b>P</b> | <b>PMA</b>  | <b>Procréation médicalement assistée</b>                 |
| <b>R</b> | <b>RA</b>   | <b>Réaction acrosomique</b>                              |
|          | <b>RC</b>   | <b>Rapport de cotes</b>                                  |
|          | <b>Rh</b>   | <b>Rhésus</b>                                            |
| <b>S</b> | <b>SA</b>   | <b>Semaine d'aménorrhée</b>                              |
|          | <b>SAPL</b> | <b>Syndrome des anti phospholipides</b>                  |
|          | <b>SOPK</b> | <b>Syndrome des ovaires polykystiques</b>                |
| <b>T</b> | <b>TDM</b>  | <b>Tomodensitométrie</b>                                 |
|          | <b>TP</b>   | <b>Taux de prothrombine</b>                              |
|          | <b>TRT</b>  | <b>Traitement</b>                                        |
|          | <b>3D</b>   | <b>Trois dimensions</b>                                  |
|          | <b>TV</b>   | <b>Toucher vaginal</b>                                   |
| <b>V</b> | <b>VEGF</b> | <b>Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire</b> |
|          | <b>VO</b>   | <b>Vésicule ombilicale</b>                               |
| <b>W</b> | <b>WHO</b>  | <b>World Health Organization</b>                         |
| <b>Z</b> | <b>ZP</b>   | <b>Zone pellucide</b>                                    |

---

*REFERENCES*

*BIBLIOGRAPHIQUES*

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ramanah R, Marguier I, Mottet N, Magnin C, Riethmuller D. Grossesse extra-utérine. EMC - Obstétrique/Gynécologie 2018;13(2):1-13 [Article 5-032-A-30].
2. Fylstra DL. Ectopic Pregnancy. In: Stadtmauer LA, Tur-Kaspa I, éditeurs. Ultrasound Imaging in Reproductive Medicine [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 18 avr 2024]. p. 381-93. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16699-1\\_24](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16699-1_24)
3. Cyrille NNC, Hilary TG, Robert NS, Kondo ARN, Gregory A, Madye NDA, et al. Evaluation of Spontaneous Fertility after Medical Treatment of Tubal Ectopic Pregnancy in Two Hospitals in the City of Yaounde. OJOG. 2024;14(01):175-85.
4. Marion LL, Meeks GR. Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. Clinical Obstetrics & Gynecology. juin 2012;55(2):376-86.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). ACOG Practice Bulletin No. 193: tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 131(3), e91-e103.
6. Demirdag E, Guler I, Abay S, Oguz Y, Erdem M, Erdem A. The impact of expectant management, systemic methotrexate and surgery on subsequent pregnancy outcomes in tubal ectopic pregnancy. Ir J Med Sci. mai 2017;186(2):387-92.
7. Constance ES, Moravek MB. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. In: Shoupe D, éditeur. Handbook of Gynecology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cité 26 mars 2024]. p. 373-86. Disponible sur: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-14881-1\\_30](https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-14881-1_30)
8. Barash JH, Buchanan EM, Hillson C, University TJ. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. Ectopic Pregnancy. 2014;90(1).
9. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: A Comparative Review of Major National Guidelines. Obstetrical & Gynecological Survey. oct 2020;75(10):611-23.
10. Am EO. Facteurs de Risque de la Grossesse Extra-Utérine à l'Hôpital de Référence de Talangai (Brazzaville) de 2018 à 2019. 2022;23.
11. Asgari Z, Chegini V, Hosseini R, Mohajeri M, Ansari I. Fertility outcomes subsequent to medical and surgical treatment for ectopic pregnancy: A retrospective cohort study in Iran. IJRM. 4 nov 2021;881-8.
12. Brady PC. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. Obstetrical & Gynecological Survey. oct 2017;72(10):618-25.
13. Lema V. Spontaneous Conception Following Treatment of Tubal Pregnancy with Methotrexate: A Case Report and Review of Literature. 2023;

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

14. Saraiya M, Berg CJ, Shulman H, Green CA, Atrash HK. Estimates of the Annual Number of Clinically Recognized Pregnancies in the United States, 1981-1991. *American Journal of Epidemiology*. 1 juin 1999;149(11):1025-9.
15. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*. déc 2018;110(7):1328-37.
16. Ellaithy M, Asiri M, Rateb A, Altraigey A, Abdallah K. Prediction of recurrent ectopic pregnancy: A five-year follow-up cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. juin 2018;225:70-8.
17. Ks V, R V, Kollipaka R. Factors influencing fertility outcome after ectopic pregnancy: a descriptive observational study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2015;820-3.
18. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertility and Sterility*. juill 2006;86(1):36-43.
19. Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhoond MR. Risk factors for ectopic pregnancy: A case–control study. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014;
20. Bouyer J. Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Comprehensive Analysis Based on a Large Case-Control, Population-based Study in France. *American Journal of Epidemiology*. 1 févr 2003;157(3):185-94.
21. Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2015;15(1):187.
22. Düz SA. Fertility Outcomes after Medical and Surgical Management of Tubal Ectopic Pregnancy. ACC [Internet]. 2021 [cité 13 juin 2024]; Disponible sur: <https://hrcak.srce.hr/clanak/393270>
23. Inal Z, Inal H. Comparison of Four Methods of Treating Ectopic Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. janv 2018;78(01):70-7.
24. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in Ectopic Pregnancy Mortality in the United States: 1980–2007. *Obstetrics & Gynecology*. avr 2011;117(4):837-43.
25. Beall S, DeCherney AH. Management of tubal ectopic pregnancy: methotrexate and salpingostomy are preferred to preserve fertility. *Fertility and Sterility*. nov 2012;98(5):1118-20.
26. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet*. avr 2006;367(9516):1066-74.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

27. Hakim, H., Yaich, R., Halouani, S., Jouou, S., Arfaoudi, R., & Rachdi, R. (2019). Non-surgical management of ectopic pregnancies. *J Gynecol Oncol*, 2(2), 1013
28. Dupuis O, Clerc J, Madelenat P, Golfier F, Raudrant D. Grossesse extra-utérine. EMC - Obstétrique. janv 2009;4(4):1-21.
29. The Analysis of Short-Term Efficacy of Ectopic Pregnancy Treatment and the Outcome of Reproduction. *Clinical Gynecology*.
30. Baggio S, Garzon S, Russo A, Ianniciello CQ, Santi L, Laganà AS, et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet*. janv 2021;303(1):259-68.
31. Dur R, Nalcakan A, Aytekin O, Cirik DA, Yaniktepe B, Gelisen O. The effects of conservative and surgical approaches in tubal ectopic pregnancy on fertility. *Ann Saudi Med*. mai 2024;44(3):141-5.
32. Mullany K, Minneci M, Monjazebe R, C. Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond Engl)*. janv 2023;19:174550572311603.
33. Khalil A, Saber A, Aljohani K, Khan M. The Efficacy and Success Rate of Methotrexate in the Management of Ectopic Pregnancy. *Cureus* [Internet]. 11 juill 2022 [cité 24 juill 2024]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/101256-the-efficacy-and-success-rate-of-methotrexate-in-the-management-of-ectopic-pregnancy>
34. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PM, Ankum WM, Van Der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 24 janv 2007 [cité 2 juin 2024]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000324.pub2>
35. Pirot F, Laas E, Girard G. La salpingectomie peut-elle être proposée en première intention en cas de grossesse extra-utérine ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. sept 2016;44(9):526-7.
36. Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Li D, éditeur. *PLoS ONE*. 25 mars 2016;11(3):e0152343.
37. Song T, Lee DH, Kim HC, Seong SJ. Laparoscopic tube-preserving surgical procedures for ectopic tubal pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(6):512.
38. Poordast T, Naghmehsanj Z, Vahdani R, Moradi Alamdarloo S, Ashraf MA, Samsami A, et al. Evaluation of the recurrence and fertility rate following salpingostomy in patients with tubal ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2022;22(1):2.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

39. Alanwar A, Khalaf WM, Alfussaily E, Salem MA, Taema MI, Ali I. The impact of systemic methotrexate and surgical management on fertility preservation in tubal ectopic pregnancy among Saudi women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 15 déc 2023;36(2):2241106.
40. Turan V. Fertility Outcomes Subsequent to Treatment of Tubal Ectopic Pregnancy in Younger Turkish Women. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. oct 2011;24(5):251-5.
41. Carusi D. Pregnancy of unknown location: Evaluation and management. *Seminars in Perinatology*. mars 2019;43(2):95-100.
42. Mackay S, Layden E, Madhra M. Ectopic pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. mars 2023;33(3):81-7.
43. Houser M, Kandalaf N, Khati NJ. Ectopic pregnancy: a resident's guide to imaging findings and diagnostic pitfalls. *Emerg Radiol*. févr 2022;29(1):161-72.
44. Kamina P. Anatomie opératoire: gynécologie & obstétrique. Paris: Maloine; 2000.
45. Mage G. Chirurgie coelioscopique en gynécologie. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2013. (Techniques chirurgicales).
46. PIERRE KAMINA-ANATOMIE CLINIQUE. 4.pdf.
47. Netter FH, Machado CAG. Atlas of human anatomy. Seventh edition, standard edition. Hansen JT, Benninger B, Brueckner-Collins JK, Hoagland TM, Tubbs RS, éditeurs. Philadelphia: Elsevier; 2019. 1 p.
48. Drake RL, Gray H, éditeurs. Gray's atlas of anatomy: study smart with; student consult. 2. ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone; 2015. 626 p.
49. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. BJOG [Internet]. déc 2016 [cité 21 juill 2024];123(13). Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.14189>
50. Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, Germain E, Glowaczower E, Fernandez H, et al. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. *Human Reproduction*. avr 1994;9(4):742-5.
51. Goffinet F. Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge de la grossesse extra-utérine. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. févr 2004;32(2):180-5.
52. Coste J. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992-2002). *Human Reproduction*. 24 juin 2004;19(9):2014-8.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

53. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *ECTOPIC PREGNANCY*. 2020;101(10).
54. Kelly CM. Ectopic Pregnancy. *Ectopic Pregnancy*.
55. Kenfack B, Nguetack-Tsague G, Ateudjeu J, Che GA, Mboudou ET. Fertility after ectopic pregnancy in a district hospital in Cameroon. *Intl J Gynecology & Obste*. août 2015;130(2):165-8.
56. Stulberg DB, Cain L, Dahlquist IH, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women, 2004–2008. *Hum Reprod*. mars 2016;31(3):666-71.
57. Short-term Reproductive Outcomes of Nulliparous Women with Previous Ectopic Pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 1 août 2022;32(08):987-90.
58. Samantaray SR, Mohapatra I, Vivekanada A. A clinical study of ectopic pregnancy at a tertiary care centre in Telangana, India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 28 janv 2020;9(2):682.
59. Mackay S, Layden E, Madhra M. Ectopic pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. mars 2023;33(3):81-7.
60. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Grossesse extra-utérine. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2017;12(2):1-5 [Article 3-1355].
61. Ranchal, S., & Dunne, C. (2021). Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Br Columbia Med J*, 63, 112-116.
62. Okonofua F. Ectopic Pregnancy. In: Okonofua F, Balogun JA, Odunsi K, Chilaka VN, éditeurs. *Contemporary Obstetrics and Gynecology for Developing Countries* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cité 26 mars 2024]. p. 423-9. Disponible sur: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-75385-6\\_39](https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-75385-6_39)
63. Flanagan HC, Duncan WC, Lin CJ, Spears N, Horne AW. Recent advances in the understanding of tubal ectopic pregnancy. *Fac Rev* [Internet]. 1 nov 2023 [cité 26 juin 2024];12. Disponible sur: <https://connect.h1.co/prime/reports/b/12/26/>
64. Hur HC, Lobo RA. Ectopic pregnancy. In: *Comprehensive Gynecology* [Internet]. Elsevier; 2022 [cité 29 mars 2024]. p. 342-361.e3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323653992000267>
65. DiCarlantonio G, Talbot P. Inhalation of Mainstream and Sidestream Cigarette Smoke Retards Embryo Transport and Slows Muscle Contraction in Oviducts of Hamsters (*Mesocricetus auratus*)1. *Biology of Reproduction*. 1 sept 1999;61(3):651-6.
66. Rana P, Kazmi I, Singh R, Afzal M, Al-Abbasi FA, Aseeri A, et al. Ectopic pregnancy: a review. *Arch Gynecol Obstet*. oct 2013;288(4):747-57.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

67. Rantsi T, Joki-Korpela P, Wikström E, Öhman H, Bloigu A, Lehtinen M, et al. Population-Based Study of Prediagnostic Antibodies to Chlamydia trachomatis in Relation to Adverse Pregnancy Outcome. Sexually Transmitted Diseases. juin 2016;43(6):382-7.
68. Hjordt Hansen MV, Dalsgaard T, Hartwell D, Skovlund CW, Lidegaard Ø. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. mai 2014;93(5):483-9.
69. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of Ectopic Pregnancy Associated With Assisted Reproductive Technology in the United States, 2001–2011. Obstetrics & Gynecology. janv 2015;125(1):70-8.
70. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. 2006;107(3).
71. Okonofua F. Abortion and Maternal Mortality in the Developing World. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. nov 2006;28(11):974-9.
72. Grimes DA, Benson J, Singh S, Romero M, Ganatra B, Okonofua FE, et al. Unsafe abortion: the preventable pandemic. The Lancet. nov 2006;368(9550):1908-19.
73. Lee R, Dupuis C, Chen B, Smith A, Kim YH. Diagnosing ectopic pregnancy in the emergency setting. Ultrasonography. 1 janv 2018;37(1):78-87.
74. Bonin L, Pedreiro C, Moret S, Chene G, Gaucherand P, Lamblin G. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. janv 2017;208:23-30.
75. De Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. Fertility and Sterility. nov 2012;98(5):1271-1276.e3.
76. Lansac, J. (2018). Grossesse extra-utérine. In *Gynecologie pour le Praticien* (pp. 178-193). Elsevier Masson.
77. Dupuis O, Clerc J, Madelenat P, Golfier F, Raudrant D. Grossesse extra-utérine. EMC - Obstétrique. janv 2009;4(4):1-21.
78. Abdelazim IA, AbuFaza M, Shikanova S, Karimova B. Diagnostic Criteria and Treatment Modalities of Ectopic Pregnancies: A Literature Review. EMJ Repro Health. 10 août 2021;83-94.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

79. Kadar N, Bohrer M, Kemman E, Shelden R. A prospective, randomized study of the chorionic gonadotropin-time relationship in early gestation: clinical implications. *Fertility and Sterility*. sept 1993;60(3):409-12.
80. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, Allen-Taylor L, Oberfoell NL, Takacs P, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: exceptions to the rules. *Fertility and Sterility*. janv 2012;97(1):101-106.e2.
81. Kadar N, Bohrer M, Kemmann E, Shelden R. The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. *Fertility and Sterility*. juin 1994;61(6):1016-20.
82. Mol BWJ, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Van Der Veen F, Hemrika DJ, et al. Serum human chorionic gonadotropin measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginal sonography is inconclusive. *Fertility and Sterility*. nov 1998;70(5):972-81.
83. Verhaegen J, Gallos ID, Van Mello NM, Abdel-Aziz M, Takwoingi Y, Harb H, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 27 sept 2012;345(sep27 4):e6077-e6077.
84. Lavie O, Beller U, Neuman M, Ben-Chetrit A, Gottschalk-Sabag S, Diamant YZ. Maternal serum creatine kinase: A possible predictor of tubal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. nov 1993;169(5):1149-50.
85. Katsikis I, Rouso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E, Zournatzi-Koioy V, et al. Creatine phosphokinase in ectopic pregnancy revisited: Significant diagnostic value of its MB and MM isoenzyme fractions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. janv 2006;194(1):86-91.
86. Senapati S, Barnhart KT. Biomarkers for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location. *Fertility and Sterility*. mars 2013;99(4):1107-16.
87. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res and Pract*. 15 oct 2015;1(1):15.
88. Daponte A, Pournaras S, Zintzaras E, Kallitsaris A, Lialios G, Maniatis AN, et al. The value of a single combined measurement of VEGF, glycodelin, progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy. *Human Reproduction*. 1 nov 2005;20(11):3163-6.
89. Ugurlu EN, Ozaksit G, Karaer A, Zulfikaroglu E, Atalay A, Ugur M. The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies, normal intrauterine

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- pregnancies, and spontaneous miscarriages. *Fertility and Sterility*. mai 2009;91(5):1657-61.
90. Huppertz B, Bartz C, Kokozidou M. Trophoblast fusion: Fusogenic proteins, syncytins and ADAMs, and other prerequisites for syncytial fusion. *Micron*. août 2006;37(6):509-17.
91. Sun J, Deng G, Ruan X, Chen S, Liao H, Liu X, et al. Exosomal MicroRNAs in Serum as Potential Biomarkers for Ectopic Pregnancy. *BioMed Research International*. 11 juin 2020;2020:1-8.
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. *Human Reproduction*. 27 sept 2007;22(11):2824-8.
93. Hur HC, Lobo RA. Ectopic pregnancy. In: *Comprehensive Gynecology* [Internet]. Elsevier; 2022 [cité 9 avr 2024]. p. 342-361.e3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323653992000267>
94. Robert Y, Houfflin-Debarge V, Ardaens Y, Guérin Du Masgenêt B, Bourgeot P. *Échographie en pratique obstétricale*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. (Imagerie médicale, précis).
95. Ahmed AA, Tom BDM, Calabrese P. Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac. *Fertility and Sterility*. mai 2004;81(5):1225-8.
96. Kaakaji Y, Nghiem HV, Nodell C, Winter TC. *Sonography of Obstetric and Gynecologic Emergencies*. 2000;
97. Tamai K, Koyama T, Togashi K. MR features of ectopic pregnancy. *Eur Radiol*. 14 nov 2007;17(12):3236-46.
98. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*. févr 1992;57(2):456-8.
99. Service de Gynecologie Obstetrique 1, Hopital Mere Enfant - CHU Hassan 2 Fes. Maroc., Mohamed R, Hamza Z, Service de Gynecologie Obstetrique 1, Hopital Mere Enfant - CHU Hassan 2 Fes. Maroc., Nisrine M, Service de Gynecologie Obstetrique 1, Hopital Mere Enfant - CHU Hassan 2 Fes. Maroc., et al. GROSSESSE MOLLAIRE TUBAIRE : A PROPOS DE 05 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE TUBAL HYDATIDIFORM MOLE: 05 CASES REPORT AND LITERATURE REVIEW. *IJAR*. 29 févr 2020;8(02):1256-62.
100. Jena SK. Bilateral Simultaneous Tubal Ectopic Pregnancy: A Case Report, Review of Literature and a Proposed Management Algorithm. *JCDR* [Internet]. 2016 [cité 3 août

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 2024]; Disponible sur: [http://jcdrr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=3&page=QD01&issn=0973-709x&id=7416](http://jcdrr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=3&page=QD01&issn=0973-709x&id=7416)
101. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertility and Sterility*. mars 2014;101(3):615-20.
  102. 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. *Human Reproduction*. août 1991;6(7):995-8.
  103. Fernandez H, Bourget P, Ville Y, Lelaidier C, Frydman R. Treatment of unruptured tubal pregnancy with methotrexate: pharmacokinetic analysis of local versus intramuscular administration. *Fertility and Sterility*. nov 1994;62(5):943-7.
  104. Elito J, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. nov 1999;67(2):75-9.
  105. Lesavre M, Curinier S, Capmas P, Rabischong B, Fernandez H. Utilisation du méthotrexate dans les GEU tubaires. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. mars 2015;44(3):212-9.
  106. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 17 déc 2021;100(50):e27851.
  107. Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. avr 2017;34(4):383-91.
  108. Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarce L, Lesavre M, et al. États des lieux et expertise de l'usage hors AMM du méthotrexate en gynécologie-obstétrique : travail du CNGOF. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. mars 2015;44(3):230-6.
  109. Stika CS. Methotrexate: The Pharmacology Behind Medical Treatment for Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. juin 2012;55(2):433-9.
  110. Olofsson JI, Sundström Poromaa I, Ottander U, Kjellberg L, Damber M. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. août 2001;80(8):744-9.
  111. Lagarce L, Bernard N, Carlier P, Phelipot-Lates S, Perault-Pochat MC, Drablier G, et al. Méthotrexate pour grossesse extra-utérine : quels risques en cas de nouvelle grossesse ? *Thérapies*. sept 2016;71(4):389-94.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

112. Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. juill 2010;89(7):889-95.
113. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, 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. *Fertility and Sterility*. juin 2006;85(6):1661-6.
114. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. sept 2013;100(3):638-44.
115. Food And Drug Administration. (2019). Methotrexate Injection, USP. 2011-10)[2015-06-28]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/011719sll71bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/011719sll71bl.pdf).
116. Ohannessian A, Loundou A, Courbiere B, Cravello L, Agostini A. Ovarian responsiveness in women receiving fertility treatment after methotrexate for ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 1 sept 2014;29(9):1949-56.
117. Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of “2-dose” regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*. févr 2007;87(2):250-6.
118. Nieuwkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, Van Der Veen F, Wijker W, Bossuyt PMM. Systemic methotrexate therapy versus laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients’ health-related quality of life. *Fertility and Sterility*. sept 1998;70(3):511-7.
119. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertility and Sterility*. mars 2007;87(3):481-4.
120. Zhang J, Zhang Y, Gan L, Liu X ying, Du S ping. Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2020;20(1):654.
121. Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG*. nov 2004;111(11):1283-8.
122. Kirk E, Condous G, Bourne T. The non-surgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. janv 2006;27(1):91-100.
123. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*. 1 oct 2011;37(4):231-40.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

124. Chauffour C, Rabischong B, Pouly JL, Botchorischvili R, Bourdel N, Curinier S, et al. Chirurgie de la grossesse extra-utérine. EMC - Techniques chirurgicales - Gynécologie 2017;12(1):1-9 [Article 41-530].
125. Yao, M., & Tulandi, T. (1997). Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*, 67(3), 421-433.
126. Frey C, Poncelet C. Traitement endoscopique de la grossesse extra-utérine. Gynécologie Obstétrique & Fertilité. nov 2011;39(11):640-3.
127. Pouly JL, Chapron C, Manhes H, Canis M, Wattiez A, Bruhat MA. Multifactorial analysis of fertility after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 223 patients. *Fertility and Sterility*. sept 1991;56(3):453-60.
128. Whitehouse B. Salpingotomy versus Salpingectomy in the Treatment of Tubal Gestation.
129. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*. août 2013;68(8):571-81.
130. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2005;34(5):513.
131. Rabischong B, Larraín D, Pouly JL, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, Fernandez H. Predicting Success of Laparoscopic Salpingostomy for Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. sept 2010;116(3):701-7.
132. Akira S, Negishi Y, Abe T, Ichikawa M, Takeshita T. Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy. *J of Obstet and Gynaecol*. oct 2008;34(5):885-9.
133. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J, et al. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Human Reproduction*. 1 mai 2013;28(5):1247-53.
134. Rantala M, Mäkinen J. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*. déc 1997;68(6):1043-6.
135. Van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, Van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Human Reproduction*. 1 janv 2013;28(1):60-7.
136. Capmas P, Fernandez H. Effectiveness of gefitinib in combination with methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *IJWH*. juill 2015;673.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

137. Skubisz MM, Horne AW, Johns TG, Nilsson UW, Duncan WC, Wallace EM, et al. Combination Gefitinib and Methotrexate Compared With Methotrexate Alone to Treat Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. oct 2013;122(4):745-51.
138. Horne AW, Tong S, Moakes CA, Middleton LJ, Duncan WC, Mol BW, et al. Combination of gefitinib and methotrexate to treat tubal ectopic pregnancy (GEM3): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. févr 2023;401(10377):655-63.
139. Debras E, Fernandez H, Pourcelot AG, Houllier M, Capmas P. Prise en charge des grossesses interstitielles par traitement médical selon un protocole de méthotrexate in situ. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2016;45(7):673-8.
140. Jurkovic D, Mavrellos D. Catch me if you scan: ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. juill 2007;30(1):1-7.
141. Qian ZD, Huang LL, Zhu XM. Curettage or operative hysteroscopy in the treatment of cesarean scar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. nov 2015;292(5):1055-61.
142. De Mouzon J. Fertilité naturelle et infertilité : épidémiologie. In: *Protocoles cliniques de Port-Royal pour la prise en charge de l'infertilité* [Internet]. Elsevier; 2023 [cité 16 août 2024]. p. 3-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294776564000011>
143. Ohannessian A, Gamberre M, Agostini A. Épidémiologie de la fertilité. *EMC - Gynécologie* 2014;9(2):1-7 [Article 738-C-10].
144. Toulemon L, Pailhé A, Rossier C. France: High and stable fertility. *DemRes*. 1 juill 2008;19:503-56.
145. Rossin B. L'épidémiologie de la fertilité ; les grandes révolutions de ce demi-siècle. *Sexologies*. janv 2020;29(1):12-20.
146. Stanford JB, Dunson DB. Effects of Sexual Intercourse Patterns in Time to Pregnancy Studies. *American Journal of Epidemiology*. 25 janv 2007;165(9):1088-95.
147. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 6 juill 2021;326(1):65.
148. Bry-Gauillard H, Massin N, Young J. Infertilité du couple : étiologies et prise en charge. *EMC Endocrinologie-Nutrition* 2024;35(1):1-19 [Article 10-030-A-10].

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

149. Slama R, Hansen OKH, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis Allemand L, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Human Reproduction*. 1 mai 2012;27(5):1489-98.
150. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Human Reproduction*. 1 juill 2004;19(7):1548-53.
151. Sansone A, Di Dato C, De Angelis C, Menafrà D, Pozza C, Pivonello R, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. déc 2018;16(1):3.
152. El-Kharoubi AF. Tubal Pathologies and Fertility Outcomes: A Review. *Cureus* [Internet]. 11 mai 2023 [cité 23 août 2024]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/154502-tubal-pathologies-and-fertility-outcomes-a-review>
153. Eskenazi S, Le Poulenec T, Christin-Maitre S. Induction de l'ovulation. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2018;13(3):1-10 [Article 3-0700].
154. Barraud-Lange V, Gille AS, Firmin J, Jean C, Bourdon M, Santulli P, et al. La fécondation dans l'espèce humaine. *EMC - Obstétrique* 2021;44(2):1-10 [Article 5-001-A-10].
155. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Human Reproduction Update*. 24 mars 2005;11(3):261-76.
156. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod Sci*. mars 2021;28(3):617-38.
157. Leridon H, Slama R. The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproduction technology. *Human Reproduction*. 11 avr 2008;23(6):1312-9.
158. Exalto N, Emanuel MH. Clinical Aspects of HyFoSy as Tubal Patency Test in Subfertility Workup. *BioMed Research International*. 8 juill 2019;2019:1-12.
159. Loy SL, Cheung YB, Fortier MV, Ong CL, Tan HH, Nadarajah S, et al. Age-related nomograms for antral follicle count and anti-Müllerian hormone for subfertile Chinese women in Singapore. *Lobaccaro JMA, éditeur. PLoS ONE*. 14 déc 2017;12(12):e0189830.
160. Vasconcelos A, Henedi Z, Barratt CLR. WHO 2021 and 2030 reference values for semen assessment: three challenges for andrology in the journey ahead. *Reproductive BioMedicine Online*. août 2022;45(2):187-90.
161. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. juin 2015;103(6):e44-50.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

162. Chanson P, Young J. Hyperprolactinémie. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2015;12(3):1-15 [Article 10-018-L-10].
163. Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. J Clin Invest. 1 oct 2012;122(10):3791-5.
164. Maione L, Fèvre A, Nettore IC, Manilall A, Francou B, Trabado S, et al. Similarities and differences in the reproductive phenotypes of women with congenital hypogonadotrophic hypogonadism caused by *GNRHR* mutations and women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction. 1 janv 2019;34(1):137-47.
165. Young J, Xu C, Papadakis GE, Acierno JS, Maione L, Hietamäki J, et al. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocrine Reviews. 1 avr 2019;40(2):669-710.
166. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 mai 2017;102(5):1413-39.
167. Kyriakidis M, Caetano L, Anastasiadou N, Karasu T, Lashen H. Functional hypothalamic amenorrhoea: leptin treatment, dietary intervention and counselling as alternatives to traditional practice – systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. mars 2016;198:131-7.
168. Young J. Does Genetic Susceptibility of the Gonadotropic Axis Explain the Variable Impact of Stressors Causing Functional Hypothalamic Amenorrhea? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 8 mars 2021;106(3):e1473-5.
169. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. pm. 2016;4:210-4.
170. Di-Battista A, Moysés-Oliveira M, Melaragno MI. Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations. Reproduction. oct 2020;160(4):R55-64.
171. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, et al. Resumption of Ovarian Function and Pregnancies in 358 Patients with Premature Ovarian Failure. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. déc 2011;96(12):3864-72.
172. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome – 2023. RE. 29 sept 2023;(69):59-79.
173. Bachelot G, Bachelot A, Bonnier M, Salem JE, Farabos D, Trabado S, et al. Combining metabolomics and machine learning models as a tool to distinguish non-classic 21-

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- hydroxylase deficiency from polycystic ovary syndrome without adrenocorticotrophic hormone testing. *Human Reproduction*. 1 févr 2023;38(2):266-76.
174. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Human Reproduction Update*. 1 sept 2017;23(5):580-99.
175. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. juin 2015;103(6):e37-43.
176. Chen B, Yang C, Sahebally Z, Jin H. Unilateral ovarian and fallopian tube agenesis in an infertile patient with a normal uterus. *Experimental and Therapeutic Medicine*. sept 2014;8(3):831-5.
177. Pereira N, Kligman I. Clinical implications of accessory fallopian tube ostium in endometriosis and primary infertility. *Womens Health (Lond Engl)*. juill 2016;12(4):404-6.
178. Han H, Guan J, Wang Y, Zhang Q, Shen H. Diagnosis and Treatment of Tubal Diverticula: Report of 13 Cases. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. janv 2014;21(1):142-6.
179. Zheng X, Yu X, Cai H, Han H, Guan J, Watrelot A. Conception and pregnancy outcome after laparoscopic treatment of subtle distal fallopian tube abnormalities in infertile women: a prospective cohort study. *Reproductive BioMedicine Online*. déc 2022;45(6):1230-6.
180. Barloon TJ, Brown BP, Abu-Yousef MM, Warnock NG. Paraovarian and paratubal cysts: Preoperative diagnosis using transabdominal and transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound*. mars 1996;24(3):117-22.
181. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. févr 2018;29(2):108-14.
182. Castan B. Prévention des infections génitales hautes postopératoires ou associées aux soins. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. mai 2019;47(5):451-7.
183. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *Acad Dermatol Venereol*. oct 2016;30(10):1650-6.
184. Trent M, Das B, Ronda J. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *IDR*. août 2016;Volume 9:191-7.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

185. Inal ZO, Inal HA, Gorkem U. Experience of Tubo-Ovarian Abscess: A Retrospective Clinical Analysis of 318 Patients in a Single Tertiary Center in Middle Turkey. *Surgical Infections*. janv 2018;19(1):54-60.
186. Brun J, Graesslin O, Fauconnier A, Verdon R, Agostini A, Bourret A, et al. Updated French guidelines for diagnosis and management of pelvic inflammatory disease. *Intl J Gynecology & Obste*. août 2016;134(2):121-5.
187. Mollen CJ, Bellah RD. Prevalence of Tubo-Ovarian Abscess in Adolescents Diagnosed With Pelvic Inflammatory Disease in a Pediatric Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*. 2006;22(9).
188. Li H, Zhao Y, Chang X hong, Wang Y, Zhu H lan. Clinical characteristics, treatment status and complications in women with tube ovarian abscess and endometriosis: a retrospective study. *BMC Women's Health*. déc 2021;21(1):109.
189. Jiang X, Shi M, Sui M, Wang T, Yang H, Zhou H, et al. Clinical value of early laparoscopic therapy in the management of tubo-ovarian or pelvic abscess. *Exp Ther Med* [Internet]. 21 juin 2019 [cité 25 août 2024]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7699>
190. Anyalechi GE, Hong J, Kreisel K, Torrone E, Boulet S, Gorwitz R, et al. Self-Reported Infertility and Associated Pelvic Inflammatory Disease Among Women of Reproductive Age—National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2013–2016. *Sexual Trans Dis*. juill 2019;46(7):446-51.
191. Yaranal PJ. Salpingitis Isthmica Nodosa: A Case Report. *JCDR* [Internet]. 2013 [cité 26 août 2024]; Disponible sur: [http://www.jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2013&volume=7&issue=11&page=2581&issn=0973-709x&id=3619](http://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2013&volume=7&issue=11&page=2581&issn=0973-709x&id=3619)
192. Jenkins CS, Williams SR, Schmidt GE. Salpingitis isthmica nodosa: a review of the literature, discussion of clinical significance, and consideration of patient management. *Fertility and Sterility*. oct 1993;60(4):599-607.
193. Wade JJ, MacLachlan V, Kovacs G. The success rate of IVF has significantly improved over the last decade. *Aust NZ J Obst Gynaeco*. oct 2015;55(5):473-6.
194. Capmas P, Suarthana E, Tulandi T. Management of Hydrosalpinx in the Era of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. mars 2021;28(3):418-41.
195. Kim MY, Rha SE, Oh SN, Jung SE, Lee YJ, Kim YS, et al. MR Imaging Findings of Hydrosalpinx: A Comprehensive Review. *RadioGraphics*. mars 2009;29(2):495-507.
196. Aboulghar M. Controversies in the modern management of hydrosalpinx. *Human Reproduction Update*. 1 nov 1998;4(6):882-90.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

197. Nian L, Yang DH, Zhang J, Zhao H, Zhu CF, Dong MF, et al. Analysis of the Clinical Efficacy of Laparoscopy and Hysteroscopy in the Treatment of Tubal-Factor Infertility. *Front Med.* 16 août 2021;8:712222.
198. Chanelles O, Ducarme G, Sifer C, Hugues JN, Touboul C, Poncelet C. Hydrosalpinx and infertility: what about conservative surgical management? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* nov 2011;159(1):122-6.
199. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 23 oct 2020 [cité 12 nov 2024];2020(10). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011031.pub3>
200. Barnhart K, Van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertility and Sterility.* mars 2011;95(3):857-66.
201. Ozcan MCH, Wilson JR, Frishman GN. A Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Treatment of Ectopic Pregnancy with Salpingectomy versus Salpingostomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* mars 2021;28(3):656-67.
202. Krag Moeller LB, Moeller C, Thomsen SG, Andersen LF, Lundvall L, Lidegaard Ø, et al. Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: A randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* déc 2009;88(12):1331-7.
203. Gervaise, A., Masson, L., de Tayrac, R., Frydman, R., & Fernandez, H. (2004). Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertility and sterility*, 82(2), 304-308.
204. Mathieu d'Argent E, Cohen J, Chauffour C, Pouly JL, Boujenah J, Poncelet C, et al. Endométriose profonde et infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* mars 2018;46(3):357-67.
205. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res.* 23 avr 2019;8:529.
206. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reproductive BioMedicine Online.* déc 2014;29(6):665-83.
207. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound in Obstet & Gyne.* oct 2011;38(4):371-82.
208. March CM, Israel R. Gestational outcome following hysteroscopic lysis of adhesions. *Fertility and Sterility.* oct 1981;36(4):455-9.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

209. Hur C, Rehmer J, Flyckt R, Falcone T. Uterine Factor Infertility: A Clinical Review. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. juin 2019;62(2):257-70.
210. Odisho AY, Nangia AK, Katz PP, Smith JF. Temporal and geospatial trends in male factor infertility with assisted reproductive technology in the United States from 1999–2010. *Fertility and Sterility*. août 2014;102(2):469-75.
211. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 10 juill 2014;371(2):119-29.
212. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 24 mai 2018 [cité 1 nov 2024];2018(5). Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010287.pub3>
213. Reindollar RH, Regan MM, Neumann PJ, Levine BS, Thornton KL, Alper MM, et al. A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertility and Sterility*. août 2010;94(3):888-99.
214. Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertility and Sterility*. juin 2014;101(6):1574-1581.e2.
215. Orozco EM, Sánchez-Durán MA, Bello-Muñoz JC, Sagalá J, Carreras E, Roura LC.  $\beta$ -hCG and prediction of therapeutic success in ectopic pregnancies treated with methotrexate, results from a prospective observational study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 13 avr 2015;28(6):695-9.
216. Levin G, Dior U, Shushan A, Gilad R, Benshushan A, Rottenstreich A. Early prediction of the success of methotrexate treatment success by 24-hour pretreatment increment in HCG and day 1–4 change in HCG. *Reproductive BioMedicine Online*. juill 2019;39(1):149-54.
217. Li J, Jiang K, Zhao F. Fertility outcome analysis after surgical management of tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. sept 2015;5(9):e007339.
218. Bouyer J. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human Reproduction*. 1 déc 2002;17(12):3224-30.
219. Escobar-Padilla B, Perez-López CA, Martínez-Puon H. Factores de riesgo y características clínicas del embarazo ectópico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

220. Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, Dandona L, Gething PW, Hay SI, et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. oct 2016;388(10053):1775-812.
221. Devi, T. R., Ramarajan, A., & Harini, T. (2022). Medical management of Ectopic Pregnancy and Fertility Outcome. *Bangladesh J*, 2(1), 16-23.
222. K. M. H, N. S, N. N. Incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy: a prospective study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 28 janv 2021;10(2):703.
223. Traoré Y, Keita S, Koumaré S, Soumaré L, Sacko O, Camara A, et al. Fertility after Endoscopic Surgery for Ectopic Pregnancy Management in Point « G » Teaching Hospital, Bamako-Mali. 2024;
224. Lawani O, Anozie, Ezeonu. Ectopic pregnancy: a life-threatening gynecological emergency. *IJWH*. août 2013;515.
225. Randriambololona, D. M. A., Anjaharisoaniaina, N. T., Harioly, M. O. J., Rekoronirina, E. B., Randriambelomanana, J. A., & Andrianampanalinarivo, R. H. (2012). Prise en charge de la grossesse extra-utérine à l'Hôpital Universitaire. *Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence*, 4(1), 16-19.
226. Abdulaziz Al-Turki H. Trends in Ectopic Pregnancies in Eastern Saudi Arabia. *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 25 févr 2013;2013:1-4.
227. Yousefnezhad, A., Pirdehghan, A., Rad, M. R., Eskandari, A., & Ahmadi, S. (2018). Comparison of the pregnancy outcomes between the medical and surgical treatments in tubal ectopi pregnancy. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 16(1), 31.
228. Yasmin S, Zeb L, Mehmood S, Shaheen U. FERTILITY OUTCOME IN PATIENTS WITH PREVIOUS ECTOPIC PREGNANCY. *AJHMN*. 2 avr 2022;7(4):26-33.
229. Chen L, Zhu D, Wu Q, Yu Y. Fertility outcomes after laparoscopic salpingectomy or salpingotomy for tubal ectopic pregnancy: A retrospective cohort study of 95 patients. *International Journal of Surgery*. déc 2017;48:59-63.
230. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update*. 1 juill 2010;16(4):432-44.
231. Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. janv 2021;70:2-9.
232. SR OBG, MMMCH, Kumarhatti, Solan Vill. Jhagrial, P.O Bara, Tehsil Nadaun, Distt. Hamirpur, Himachal Pradesh. PIN-177044, Bhavna Dr, Gupta DrKB, Pathania DrK, Jindal DrM, Vohra DrR, et al. Risk Factors For Ectopic Pregnancy : A Case Control Study In Tertiary Care Centre. *IOSRJDMS*. 2014;13(3):23-7.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

233. CiDDEF-La femme est l'avenir de l'homme. Journée internationale de la femme, le 8 mars 2022.
234. Andola S, Kumar Rr, Desai R, Krutika S. Study of Risk factors and treatment modalities of ectopic pregnancy. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(2):724.
235. Dohbit JS, Foumane P, Kapche MD, Mboudou ET, Doumbe M, Doh AS. Grossesse Extra-Utérine a l'Hopital Régional de Bafoussam : Aspects épidémiologiques, Cliniques et Thérapeutiques. *Clinics in Mother and Child Health*. 2010;7:1-4.
236. Yadav A, Prakash A, Sharma C, Pegu B, Saha M. Trends of ectopic pregnancies in Andaman and Nicobar Islands. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [cité 17 août 2024]; Disponible sur: <http://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/625>
237. Bansal N, Nanda A, Gupta V. Profile of Ectopic Pregnancy in Tertiary Level Hospital in Uttarakhand, India. *OJOG*. 2015;05(04):185-91.
238. Andersen AMN. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 24 juin 2000;320(7251):1708-12.
239. Panchal DD, Vaishnav DG, Solanki DK. Study of Management in Patient with Ectopic Pregnancy. 2.
240. Bestel A, Gunkaya OS, Bestel M, Talmac MA, Erdoğan Y, Celik HG. The Impact of Different Management Options of Ectopic Pregnancy on Future Fertility. 28(4).
241. A. Tebaibia, and col. The current state of obesity in Algeria and proposal of formal guidelines OK MB, Algerian journal of obesity and metabolic diseases, MARS 2023 N°02, ISSN 2830-9316
242. Neelima B, Vanamala VG. Risk factors of ectopic pregnancy: a study in a tertiary care centre. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 24 juin 2017;6(7):2858.
243. Achour A, Gabkika B, Boudeya F, Gharsa A, Chelli D, Sfar E. Prise en charge chirurgicale de la grossesse extra utérine au Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis (CMNT). *Rev méd Madag* [Internet]. 2015 [cité 2 sept 2024];5(3). Disponible sur: <https://rmm.mg/publication/169>
244. Madoue B, Saleh A, Wilfried ISR, Kolomso D. Grossesse extra-utérine : Aspects épidémiologiques et Pronostic maternel à l'Hôpital de district de N'djamena sud (Tchad). 2015;6(1).
245. original article: annual analysis of ectopic pregnancy in tertiary care hospital. rc(karki) L, pradhan B, duwal S S *PMJN* 2011;2(1).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

246. Atade S.R.\*1., Klipezo R.2., Vodouhe M.V.2., Nobime S.K.A.2., Salifou B.2., Gboglenou A.G.2., Togbenon L. D. 2, Hounkponou F.N.M.2., Salifou K factors associated with the occurring of pregnancy after surgical management of an extra-uterine pregnancy at the university and departmental hospital center of Borgou (Benin), . *Rech. Sci. Univ. Lomé (Togo)*, 2023, 25 (1) : 133-141
247. Asah-Opoku K, Oppong SA, Ameme DK, Nuamah MA, Mumuni K, Yeboah AO, et al. Risk factors for ectopic pregnancy among pregnant women attending a tertiary healthcare facility in Accra, Ghana. *Intl J Gynecology & Obste.* oct 2019;147(1):120-5.
248. Anorlu RI, Oluwole A, Abudu OO, Adebajo S. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria: Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* févr 2005;84(2):184-8.
249. Abdel Hamid AA, Yousry A, Abd El Radi S, Mamdouh Shabaan O, Mazen E, Nabil H. Clinical audit of ectopic pregnancy. *Electron physician.* 25 mars 2017;9(3):4009-13.
250. Taran FA, Kagan KO, Hübner M, Hoopmann M, Wallwiener D, Brucker S. The Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 9 oct 2015 [cité 23 juill 2024]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0693>
251. Petrini A, Spandorfer S. Recurrent Ectopic Pregnancy: Current Perspectives. *IJWH.* août 2020;Volume 12:597-600.
252. Parashi S, Sh P. Main Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Case-Control Study in A Sample of Iranian Women.
253. Rueangket P, Rittiluechai K. Predictive Analytic Model for Diagnosis of Ectopic Pregnancy. *Front Med.* 29 avr 2021;8:646258.
254. Essa AA, Madny EH, Zayed OM, Elshaboury IM, Mahmoud BM. Evaluation of prognostic value of Fernandez scoring system on the management of ectopic pregnancy in the emergency room at Suez Canal University Hospitals, Egypt. *Int Surg J.* 25 mars 2017;4(4):1292.
255. Bhattacharya S, McLernon DJ, Lee AJ, Bhattacharya S. Reproductive Outcomes Following Ectopic Pregnancy: Register-Based Retrospective Cohort Study. *Fisk NM, éditeur. PLoS Med.* 19 juin 2012;9(6):e1001243.
256. Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003;
257. Chandrasekhar C. Ectopic pregnancy: a pictorial review. *Clinical Imaging.* nov 2008;32(6):468-73.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

258. Sinha A, Sinha R. Prevalence, Clinical Features and Risk Factors of Ectopic Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in Bangalore. *Journal of the Indian Medical Association*. 2023;121(11).
259. Yadav S, Kaur S, Yadav S. Ectopic pregnancy an obstetric emergency: retrospective study from medical college Ambala, Haryana, India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;2210-4.
260. M. S, R. S, M. FA, K. V, S. S, S. R. Trends in ectopic pregnancy: a retrospective clinical study of 79 cases. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 24 juin 2017;6(7):3009.
261. Skjeldestad F. Epidemiology of Repeat Ectopic Pregnancy: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Obstetrics & Gynecology*. janv 1998;91(1):129-35.
262. Ectopic Pregnancy Risk Factors Presentation and Management Outcomes.pdf.
263. ijar, Abdelkader F. GROSSESSE EXTRA - UTERINE AU CENTRE HOSPITALIER NATIONALE DE NOUAKCHOTT : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES. *IJAR*. 31 déc 2019;7(12):773-6.
264. Shao R, Zou S, Wang X, Feng Y, Brännström M, Stener-Victorin E, et al. Revealing the Hidden Mechanisms of Smoke-Induced Fallopian Tubal Implantation1. *Biology of Reproduction* [Internet]. 1 avr 2012 [cité 14 août 2024];86(4). Disponible sur: <https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.112.098822>
265. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health*. févr 1991;81(2):199-201.
266. Knoll, M., & Talbot, P. (1998). Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pick-up by the oviduct in vitro independent of ciliary beat frequency. *Reproductive Toxicology*, 12(1), 57-68.
267. Dekeyser-Boccara J, Milliez J. Tabac et grossesse extra-utérine : y a-t-il un lien de causalité ? 2005;34.
268. Handler A, Davis F, Ferre C, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health*. sept 1989;79(9):1239-42.
269. Huang CC, Huang CC, Lin SY, Chang CYY, Lin WC, Chung CH, et al. Association of pelvic inflammatory disease (PID) with ectopic pregnancy and preterm labor in Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. Knittel A, éditeur. *PLoS ONE*. 13 août 2019;14(8):e0219351.
270. Assouni Mindjah YA, Essiben F, Foumane P, Dohbit JS, Mboudou ET. Risk factors for ectopic pregnancy in a population of Cameroonian women: A case-control study. Mitchell C, éditeur. *PLoS ONE*. 12 déc 2018;13(12):e0207699.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

271. Njingu, A. E., Cumber, S. N., Geh, M. M., Edgar, M. M. L., Nkfusai, C. N., Ngunde, J. P., & Halle-Ekane, G. E. (2020). Incidence, risk factors, clinical presentation and treatment of ectopic pregnancy in the Limbe and Buea Regional Hospitals in Cameroon. *PAMJ-clinical Medicine*, 2(95).
272. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany a retrospective study of 100,197 patients.pdf.
273. Ragab A, Mesbah Y, El-Bahlol I, Fawzy M, Alsammani MA. Predictors of ectopic pregnancy in nulliparous women: A case-control study. *Middle East Fertility Society Journal*. mars 2016;21(1):27-30.
274. Botwe BO, Bamfo-Quaicoe K, Hunu E, Anim-Sampong S. Hysterosalpingographic findings among Ghanaian women undergoing infertility work-up: a study at the Korle-Bu Teaching Hospital. *Fertil Res and Pract*. 4 juin 2015;1(1):9.
275. Callahan R, Yacobson I, Halpern V, Nanda K. Ectopic pregnancy with use of progestin-only injectables and contraceptive implants: a systematic review. *Contraception*. déc 2015;92(6):514-22.
276. Boychuk AV, Khlibovska OI, Yakymchuk YB. ECTOPIC PREGNANCY AND ITS LONG-TERM RESULTS. *Wiad Lek*. janv 2020;73(1):139-44.
277. McGurk L, Oliver R, Odejinmi F. Severe morbidity with ectopic pregnancy is associated with late presentation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 4 juill 2019;39(5):670-4.
278. Ranji GG, Usha Rani G, Varshini S. Ectopic Pregnancy: Risk Factors, Clinical Presentation and Management. *J Obstet Gynecol India*. déc 2018;68(6):487-92.
279. A study on risk factors and clinical presentation of ectopic pregnancy in women attending a tertiary care centre.pdf.
280. Fernandez H. Medical treatment of ectopic pregnancy. *The Lancet*. déc 1993;342(8885):1485.
281. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011–2013. *Obstetrics & Gynecology*. août 2017;130(2):366-73.
282. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. avr 2021;259:95-9.
283. Zain H, Albarakaty R, Mohamed Y, Abdallah Y. Clinical analysis of ectopic pregnancies in Majmaah, Saudi Arabia. *biomedicalresearch* [Internet]. 2019 [cité 25 sept 2024];30(5). Disponible sur: <http://www.alliedacademies.org/articles/clinical-analysis-of-ectopic-pregnancies-in-majmaah-saudi-arabia-11422.html>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

284. Murray H. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Canadian Medical Association Journal*. 11 oct 2005;173(8):905-12.
285. Saxon, D., Falcone, T., Mascha, E. J., Marino, T., Yao, M., & Tulandi, T. (1997). A study of ruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 90(1), 46-49.
286. K S, R S, Sudha S. OU TCOME OF ECTOPIC PREGNANCY : A PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN A TEACHING HOSPITAL. *jemds*. 17 nov 2015;4(93):15831-3.
287. Dooley WM, Chaggar P, De Braud LV, Bottomley C, Jauniaux E, Jurkovic D. Effect of morphological type of extrauterine ectopic pregnancy on accuracy of preoperative ultrasound diagnosis. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. oct 2019;54(4):538-44.
288. Kanmaz AG, Hamdi İnan A, Beyan E, Budak A. Various BhCG monitoring protocols for predicting the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 18 août 2019;39(6):811-5.
289. Barnhart K. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstetrics & Gynecology*. avr 2003;101(4):778-84.
290. Wedderburn CJ, Warner P, Graham B, Duncan WC, Critchley HOD, Horne AW. Economic evaluation of diagnosing and excluding ectopic pregnancy. *Human Reproduction*. 1 févr 2010;25(2):328-33.
291. Poncelet É, Leconte C, Fréart-Martinez É, Laurent N, Lernout M, Bigot J, et al. Aspect échographique et IRM de la grossesse extra-utérine. *Imagerie de la Femme*. sept 2009;19(3):171-8.
292. Mathlouthi, N., Slimani, O., Fatnassi, A., Temime, R. B., Makhlouf, T., Attia, L., & Chachia, A. (2013). Diagnostic échographique des grossesses extra-utérines: Etude prospective à propos de 200 cas. *La Tunisie Medicale*, 91(4), 254-7.
293. Zhang Y, Chen J, Lu W, Li B, Du G, Wan X. Clinical characteristics of persistent ectopic pregnancy after salpingostomy and influence on ongoing pregnancy. *J of Obstet and Gynaecol*. mars 2017;43(3):564-70.
294. Ting WH, Lin HH, Hsiao SM. Factors Predicting Persistent Ectopic Pregnancy After Laparoscopic Salpingostomy or Salpingotomy for Tubal Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. sept 2019;26(6):1036-43.
295. Zhang L, Zhao J, Bai Y, Liu X. Comparisons of Fertility Outcomes Following a Salpingectomy and a Salpingotomy with or Without Suturing for a Tubal Ectopic Pregnancy. *IJWH*. août 2022;Volume 14:1007-13.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

296. Beguin, C., Brichant, G., De Landsheere, L., Tebache, L., Karampelas, S., Seidel, L., & Nisolle, M. (2020). Use of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancies: a retrospective single center study. *Facts, views & vision in ObGyn*, 11(4), 329.
297. Mikhail E, Salemi JL, Schickler R, Salihu HM, Plosker S, Imudia AN. National rates, trends and determinants of inpatient surgical management of tubal ectopic pregnancy in the United States, 1998–2011. *J of Obstet and Gynaecol.* avr 2018;44(4):730-8.
298. Ectopic Pregnancy in Nigeria’s Federal Capital Territory A six year review.pdf.
299. Nayama M, Gallais A, Ousmane N, Idi N, Tahirou A, Garba 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 & Fertilité.* janv 2006;34(1):14-8.
300. Mol F, Van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet.* avr 2014;383(9927):1483-9.
301. Ozyuncu O, Tanacan A, Duru SA, Beksac MS. Methotrexate Therapy for Ectopic Pregnancies: A Tertiary Center Experience. *Rev Bras Ginecol Obstet.* nov 2018;40(11):680-5.
302. Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarce L, Lesavre M, et al. Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* oct 2016;205:105-9.
303. Barbier M, Pivano A, Tourette C, Poizac S, Cravello L, Boubli L, et al. Evaluation of a follow-up customized strategy for women treated with methotrexate for an ectopic pregnancy: An observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* mai 2019;236:32-5.
304. 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. *Fertility and Sterility.* janv 2011;95(1):401-404.e1.
305. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* févr 2012;116(2):101-4.
306. Skubisz M, Dutton P, Duncan WC, Horne AW, Tong S. Using a decline in serum hCG between days 0–4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- methotrexate: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2013;13(1):30.
307. Helmy S, Bader Y, Pablik E, Tiringer D, Pils S, Lam T, et al. Cut-off value of initial serum  $\beta$ -hCG level predicting a successful MTX therapy in tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. août 2014;179:175-80.
  308. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *AmJ Obstet Gynecol*. 174(6).
  309. Lee JH, Kim S, Lee I, Yun J, Yun BH, Choi YS, et al. A risk prediction model for medical treatment failure in tubal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. juin 2018;225:148-54.
  310. Dudley PS, Carson SA. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. 2004;82(5).
  311. Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. août 2019;221(2):95-108.e2.
  312. Tug N, Sargin MA, Yassa M. Multidose Methotrexate Treatment of Ectopic Pregnancies with High initial  $\beta$ -Human Chorionic Gonadotropin: Can Success Be Predicted? *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(1):56-63.
  313. Elito J, Han KK, Camano L. Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Intl J Gynecology & Obste*. mars 2005;88(3):309-13.
  314. Ding Y, Huang W, Jiang H, Zhu J. A new tubal classification system for fertility prognosis after laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. août 2016;203:136-41.
  315. Seyedoshohadaei F, Mohammadbeigi R, Tahmuri A, Ghaderi E. Frequency and related factors of tubal patency after methotrexate treatment in women with ectopic pregnancy. *J of Obstet and Gynaecol*. mars 2016;42(3):286-90.
  316. Elito Junior J, Han KK, Camano L. Tubal patency following surgical and clinical treatment of ectopic pregnancy. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(5):264-6.
  317. Alkhafajy WR, Alyaseen FF. Tubal patency and pregnancy rate following surgical and medical treatments of ectopic pregnancy. *Ind Jour of Publ Health Rese & Develop*. 2018;9(11):1906.
  318. Park EHG, Mohammadi-Zaniani G, Pronin S, Elderfield CHJ, Duncan WC. Subsequent pregnancy outcome of tubal ectopic pregnancies treated by methotrexate and

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- salpingectomy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. mai 2017;212:192-3.
319. Dubuisson JB, Aubriot FX, Foulot H, Bruel D, De Jolinière JB, Mandelbrot L. Reproductive outcome after laparoscopic salpingectomy for tubal pregnancy. *Fertility and Sterility*. juin 1990;53(6):1004-7.
  320. Bouyer J, Job-Spira N, Pouly JL, Coste J, Germain E, Fernandez H. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *BJOG*. juin 2000;107(6):714-21.
  321. Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertility and Sterility*. déc 2003;80(6):1340-4.
  322. Agdi M, Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. août 2009;23(4):519-27.
  323. Tavoli Z. Fertility Outcome and Recurrence of Ectopic Pregnancy in Patients with Tubal Ectopic Pregnancy underwent Laparoscopic Salpingectomy versus Laparoscopic Salpingostomy. 2020;27(6).
  324. Juneau C, Bates GW. Reproductive Outcomes After Medical and Surgical Management of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. juin 2012;55(2):455-60.
  325. Desroque D, Capmas P, Legendre G, Bouyer J, Fernandez H. Fertilité après grossesse extra-utérine. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. sept 2010;39(5):395-400.
  326. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*. mars 2001;75(3):560-6.
  327. Van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, De Bekker-Grob EW, Essink-Bot ML, Ankum WM, et al. Salpingotomy or salpingectomy in tubal ectopic pregnancy: What do women prefer? *Reproductive BioMedicine Online*. nov 2010;21(5):687-93.
  328. Jamard, A., Turck, M., Pham, A. D., Dreyfus, M., & Benoist, G. (2016). Fertilité et risque de récurrence après traitement chirurgical d'une grossesse extra-utérine: salpingotomie versus salpingectomie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 45(2), 129-138.
  329. Files, R. E. M. S., Files, A. M., & Recalls, F. S. Label: SALSALATE tablet, film coated
  330. Talwar P, Sandeep K, Naredi N, Duggal BS, Jose T. Systemic methotrexate: An effective alternative to surgery for management of unruptured ectopic pregnancy. *Medical Journal Armed Forces India*. avr 2013;69(2):130-3.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

331. Boots CE, Gustofson RL, Feinberg EC. Does methotrexate administration for ectopic pregnancy after in vitro fertilization impact ovarian reserve or ovarian responsiveness? *Fertility and Sterility*. déc 2013;100(6):1590-3.
332. Moragianni VA. Methotrexate treatment of ectopic pregnancies does not affect ovarian reserve in in vitro fertilization patients. *Fertility and Sterility*. févr 2014;101(2):337-8.
333. Elito J, Han KK, Camano L. Values of  $\beta$ -human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. sept 2005;84(9):864-7.
334. Varma, R., & Gupta, J. (2012). Tubal ectopic pregnancy. *BMJ clinical evidence*, 2012.
335. Hajenius P, Engelsbel S, Mol B, Van Der Veen F, Ankum W, Bossuyt P, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *The Lancet*. sept 1997;350(9080):774-9.
336. Mol F, Mol BW, Ankum WM, Van Der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2 avr 2008;14(4):309-19.
337. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, Serna J, Zuzuarregui JL, Garcia-Velasco JA. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. *Fertility and Sterility*. nov 2008;90(5):1579-82.
338. Pereira N, Gerber D, Gerber RS, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD, et al. Effect of Methotrexate or Salpingectomy for Ectopic Pregnancy on Subsequent In Vitro Fertilization–Embryo Transfer Outcomes. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. juill 2015;22(5):870-6.
339. Levin G, Dior UP, Shushan A, Gilad R, Benshushan A, Rottenstreich A. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy following single-dose methotrexate treatment. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 4 juill 2019;24(4):294-8.
340. Wang X, Huang L, Yu Y, Xu S, Lai Y, Zeng W. Risk factors and clinical characteristics of recurrent ectopic pregnancy: A case–control study. *J of Obstet and Gynaecol*. juill 2020;46(7):1098-103.
341. D’Hooghe T, Tomassetti C. Surgery for ectopic pregnancy: making the right choice. *The Lancet*. avr 2014;383(9927):1444-5.
342. Laganà, A. S., Vitale, S. G., De Dominici, R., Padula, F., Rapisarda, A. M. C., Biondi, A., ... & Sturlese, E. (2016). Fertility outcome after laparoscopic salpingostomy or

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- salpingectomy for tubal ectopic pregnancy. A 12-years retrospective cohort study. *Annali italiani di chirurgia*, 87(5), 461-465.
343. Jamard A, Turck M, Pham AD, Dreyfus M, Benoist G. Fertilité et risque de récurrence après traitement chirurgical d'une grossesse extra-utérine : salpingotomie versus salpingectomie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. févr 2016;45(2):129-38.
  344. Irani M, Robles A, Gunnala V, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Unilateral salpingectomy and methotrexate are associated with similar recurrence rate of ectopic pregnancy in patients undergoing IVF. *Fertility and Sterility*. sept 2016;106(3):e14.
  345. Ye X ping, Yang Y zhou, Sun X xi. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. janv 2015;212(1):53.e1-53.e10.
  346. Grynnerup AG -A., Lindhard A, Sørensen S. Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*. nov 2013;92(11):1297-303.
  347. Shaw JLV, Oliver E, Lee KF, Entrican G, Jabbour HN, Critchley HOD, et al. Cotinine Exposure Increases Fallopian Tube PROKR1 Expression via Nicotinic AChR $\alpha$ -7. *The American Journal of Pathology*. nov 2010;177(5):2509-15.
  348. Becker S, Solomayer E, Hornung R, Kurek R, Banys M, Aydeniz B, et al. Optimal treatment for patients with ectopic pregnancies and a history of fertility-reducing factors. *Arch Gynecol Obstet*. janv 2011;283(1):41-5.
  349. Fernandez H, Marchal L, Vincent Y. Fertility after radical surgery for tubal pregnancy. *Fertility and Sterility*. oct 1998;70(4):680-6.
  350. Hurrell A, Reeba O, Funlayo O. Recurrent ectopic pregnancy as a unique clinical subgroup: a case control study. *SpringerPlus*. déc 2016;5(1):265.
  351. Zhang D, Shi W, Li C, Yuan J, Xia W, Xue R, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG*. sept 2016;123(S3):82-9.
  352. Langer R, Bukovsky I, Herman A, Sherman D, Sadovsky G, Caspi E. Conservative surgery for tubal pregnancy. *Fertility and Sterility*. oct 1982;38(4):427-30.
  353. Kuroda K, Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, et al. Assessment of tubal disorder as a risk factor for repeat ectopic pregnancy after laparoscopic surgery for tubal pregnancy. *J of Obstet and Gynaecol*. juin 2009;35(3):520-4.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

354. Ten Broek RPG, Issa Y, Van Santbrink EJP, Bouvy ND, Kruitwagen RFPM, Jeekel J, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 3 oct 2013;347(oct03 1):f5588-f5588.
355. Patil M. Ectopic pregnancy after infertility treatment. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(2):154.
356. Ankum WM, Mol BWJ, Van Der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. juin 1996;65(6):1093-9.
357. Joesoef MR, Westrom L, Reynolds G, Marchbanks P, Cates W. Recurrence of ectopic pregnancy: The role of salpingitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. juill 1991;165(1):46-50.
358. Zhang D, Shi W, Li C, Yuan J, Xia W, Xue R, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG*. sept 2016;123(S3):82-9.

---

# *ANNEXES*

---

## **I. Annexe 1 : LISTE DES FIGURES :**

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1: trompe utérine configuration interne .                                                               | 10  |
| Figure 2: Vascularisation artérielle des annexes .                                                             | 12  |
| Figure 3: Localisation des grossesses extra-utérines.                                                          | 21  |
| Figure 4: Expulsion de la caduque utérine. ....                                                                | 26  |
| Figure 5: Hémopéritoine suite à une rupture d'une grossesse extra-utérine tubaire . ....                       | 38  |
| Figure 6: Grossesse extra-utérine à 6,5 SA. ....                                                               | 40  |
| Figure 7: Pseudo-sac gestationnel. ....                                                                        | 40  |
| Figure 8: Réalisation d'une salpingotomie. ....                                                                | 61  |
| Figure 9: Trajet de la salpingectomie. ....                                                                    | 62  |
| Figure 10: Etapes de la fécondation. ....                                                                      | 75  |
| Figure 11: Etat tubaire normal et pathologique évalué par hystérosalpingographie (HSG) et échographie. ....    | 80  |
| Figure 12: Cavité utérine normale ainsi que certaines anomalies évaluées par différents types d'imagerie. .... | 91  |
| Figure 13: Schéma récapitulatif du déroulement de l'étude. ....                                                | 112 |
| Figure 14: Répartition des patientes par tranche d'âge de 5 ans. ....                                          | 115 |
| Figure 15 Répartition des patientes selon leur origine géographique. ....                                      | 116 |
| Figure 16: Répartition des patientes selon leur niveau socio-économique. ....                                  | 117 |
| Figure 17: Répartition des patientes selon le groupe sanguin. ....                                             | 118 |
| Figure 18: Répartition des patientes selon le statut rhésus. ....                                              | 118 |
| Figure 19: Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle. ....                                  | 120 |
| Figure 20: Répartition des patientes selon les antécédents médicaux. ....                                      | 120 |
| Figure 21: Répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux. ....                                  | 121 |
| Figure 22: Répartition des patientes selon les antécédents de chirurgie pelvienne. ....                        | 122 |
| Figure 23: Répartition des patientes selon les antécédents obstétricaux. ....                                  | 123 |
| Figure 24: Répartition des patientes selon la gestité. ....                                                    | 124 |
| Figure 25: Répartition des patientes selon la parité. ....                                                     | 125 |
| Figure 26: Répartition des patientes selon les antécédents d'avortement. ....                                  | 126 |
| Figure 27: Répartition des patientes selon le nombre d'enfants. ....                                           | 127 |
| Figure 28: Répartition des patientes selon les moyens contraceptifs. ....                                      | 127 |
| Figure 29: Répartition des patientes selon l'âge >35 ans. ....                                                 | 128 |
| Figure 30: Répartition des patientes selon les antécédents de GEU. ....                                        | 129 |
| Figure 31: Répartition des patientes selon les antécédents de salpingotomie. ....                              | 129 |
| Figure 32: Répartition des patientes selon la prescription des inducteurs d'ovulation. ....                    | 130 |
| Figure 33: Répartition des patientes selon les antécédents de tabagisme passif. ....                           | 130 |
| Figure 34: Répartition des patientes selon les antécédents d'infection génitale haute. ....                    | 131 |
| Figure 35: Répartition des patientes selon les antécédents de chirurgie pelvi-abdominale. ....                 | 131 |
| Figure 36: Répartition des patientes selon les antécédents d'infertilité. ....                                 | 132 |
| Figure 37: Répartition des patientes selon la présence de la triade classique des symptômes de la GEU. ....    | 133 |

|                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 38: Répartition des patientes selon la présence des douleurs pelviennes.....                                                                       | 133 |
| Figure 39: Répartition des patientes selon la présence des métrorragies. ....                                                                             | 134 |
| Figure 40: Répartition des patientes selon l'abondance des métrorragies.....                                                                              | 134 |
| Figure 41: Répartition des patientes selon l'état hémodynamique à l'admission.....                                                                        | 135 |
| Figure 42: Répartition des patientes selon la présence d'une aménorrhée.....                                                                              | 135 |
| Figure 43: Répartition des patientes selon l'absence de symptômes à l'admission. ....                                                                     | 136 |
| Figure 44: Répartition des patientes selon la tranche d'âge gestationnel. ....                                                                            | 137 |
| Figure 45: Répartition des patientes selon la présence d'une masse latéro-utérine.....                                                                    | 138 |
| Figure 46: Répartition des patientes selon le siège de la GEU documenté en échographie.<br>.....                                                          | 139 |
| Figure 47: Répartition des patientes selon la présence d'une masse latéro-utérine<br>associée à une activité cardiaque embryonnaire à l'échographie. .... | 139 |
| Figure 48: Répartition des patientes selon la présence d'un hématosalpinx. ....                                                                           | 140 |
| Figure 49: Répartition des patientes selon la présence d'un épanchement intra-<br>péritonéal.....                                                         | 141 |
| Figure 50: Répartition de la population selon l'abondance de l'épanchement.....                                                                           | 141 |
| Figure 51 : Répartition des patientes selon le taux de $\beta$ hCG. ....                                                                                  | 142 |
| Figure 52: Répartition des patientes selon le traitement conçu en première intention. ....                                                                | 143 |
| Figure 53: Répartition des patientes selon modalité thérapeutique adoptée au cours de<br>l'évolution de la pathologie. ....                               | 144 |
| Figure 54:Siège de la GEU en peropératoire. ....                                                                                                          | 145 |
| Figure 55: Répartition des patientes selon le type du traitement chirurgical pratiqué. ....                                                               | 146 |
| Figure 56: Répartition des patientes traitées chirurgicalement selon l'évolution post<br>opératoire. ....                                                 | 148 |
| Figure 57:Répartition des patientes selon le succès du traitement médical.....                                                                            | 148 |
| Figure 58: Répartition des patientes traitées médicalement selon le nombre d'injections<br>reçu. ....                                                     | 149 |
| Figure 59:Le nombre d'injections reçu de MTX selon le succès du traitement médical.<br>.....                                                              | 150 |
| Figure 60:Répartition des patientes traitées médicalement selon la survenue d'une<br>rupture tubaire.. ....                                               | 151 |
| Figure 61:Répartition des patientes selon les effets secondaires au MTX. ....                                                                             | 152 |
| Figure 62: Organigramme de la prise en charge thérapeutique des patientes de la<br>population d'étude.....                                                | 153 |
| Figure 63:Etat de la trompe controlatérale selon l'HSG. ....                                                                                              | 154 |
| Figure 64:Etat de la trompe controlatérale selon l'HSG. ....                                                                                              | 154 |
| Figure 65:Etat de la trompe homolatérale de la GEU après prise en charge<br>thérapeutique.....                                                            | 155 |
| Figure 66: Répartition des patientes selon la survenue d'une conception. ....                                                                             | 157 |
| Figure 67: Répartition des patientes selon la survenue d'une grossesse intra-utérine. .                                                                   | 158 |
| Figure 68: Courbe de survie qui représente l'incidence cumulée de la conception après<br>une grossesse extra-utérine.....                                 | 158 |
| Figure 69: répartition des patientes selon l'issue de la grossesse. ....                                                                                  | 159 |
| Figure 70:Issue de la grossesse selon la modalité thérapeutique. ....                                                                                     | 161 |

|                                                                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Figure 71: Taux de conception selon la modalité thérapeutique.....</b>                                          | <b>162</b> |
| <b>Figure 72: Taux de conception selon la modalité thérapeutique.....</b>                                          | <b>163</b> |
| <b>Figure 73: Taux de GIU selon la modalité thérapeutique.....</b>                                                 | <b>165</b> |
| <b>Figure 74: Taux de GIU selon la modalité thérapeutique.....</b>                                                 | <b>165</b> |
| <b>Figure 75: Taux de conception selon le type du traitement chirurgical. ....</b>                                 | <b>167</b> |
| <b>Figure 76: Taux de GIU selon le type du traitement chirurgical. ....</b>                                        | <b>168</b> |
| <b>Figure 77: Taux de conception selon le type du traitement conservateur. ....</b>                                | <b>170</b> |
| <b>Figure 78: Taux de GIU selon le type du traitement conservateur. ....</b>                                       | <b>171</b> |
| <b>Figure 79: Taux de conception selon le traitement pratiqué (traitement médical versus salpingectomie). ....</b> | <b>172</b> |
| <b>Figure 80: Taux de GIU selon le traitement pratiqué (traitement médical versus salpingectomie). ....</b>        | <b>173</b> |
| <b>Figure 81: Répartition des patientes selon le taux de récurrence d'une GEU.....</b>                             | <b>174</b> |
| <b>Figure 82: Taux de la récurrence d'une GEU selon la modalité thérapeutique. ....</b>                            | <b>176</b> |
| <b>Figure 83: Taux de conception selon l'état de la trompe controlatérale.....</b>                                 | <b>177</b> |
| <b>Figure 84: Taux de conception selon les antécédents d'infertilité.....</b>                                      | <b>180</b> |
| <b>Figure 85: Taux de conception selon la parité. ....</b>                                                         | <b>182</b> |
| <b>Figure 86: Taux de récurrence selon l'état de la trompe controlatérale.....</b>                                 | <b>185</b> |
| <b>Figure 87: Taux de récurrence selon les antécédents de chirurgie pelvienne. ....</b>                            | <b>187</b> |
| <b>Figure 88: Taux de récurrence selon les antécédents de la GEU. ....</b>                                         | <b>188</b> |
| <b>Figure 89: Taux de récurrence selon les antécédents d'infertilité.....</b>                                      | <b>189</b> |
| <b>Figure 90: Taux de récurrence selon les antécédents d'infection génitale haute. ....</b>                        | <b>190</b> |
| <b>Figure 91: Taux de récurrence selon les antécédents d'avortement. ....</b>                                      | <b>191</b> |

## **II. Annexe 2 : LISTE DES TABLEAUX :**

|                                                                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1: Profil hormonal et échographique dans les différents troubles de l'ovulation définis par la classification de l'Organisation mondiale de la santé(148). ..... | 82  |
| Tableau 2: Description de l'âge des patientes. ....                                                                                                                      | 114 |
| Tableau 3: Répartition des patientes selon la tranche d'âge. ....                                                                                                        | 115 |
| Tableau 4: Répartition des patientes selon leur origines géographique. ....                                                                                              | 116 |
| Tableau 5: Répartition des patientes selon leur groupe rhésus. ....                                                                                                      | 117 |
| Tableau 6: Répartition des patientes selon les paramètres de l'indice de masse corporelle. ....                                                                          | 119 |
| Tableau 7: Répartition des patientes selon l'indice de masse corporelle. ....                                                                                            | 119 |
| Tableau 8: Répartition des patientes selon les antécédents de chirurgie pelvienne. ....                                                                                  | 121 |
| Tableau 9: Répartition des patientes selon les antécédents gynécologiques. ....                                                                                          | 122 |
| Tableau 10 : description de la gestité des patientes. ....                                                                                                               | 123 |
| Tableau 11: Répartition des patientes selon la parité. ....                                                                                                              | 124 |
| Tableau 12: Répartition des patientes selon les antécédents d'avortement. ....                                                                                           | 125 |
| Tableau 13: Répartition des patientes selon le nombre d'enfants. ....                                                                                                    | 126 |
| Tableau 14: Répartition des patientes selon les facteurs de risque. ....                                                                                                 | 128 |
| Tableau 15: Répartition des patientes selon le tableau clinique à l'admission. ....                                                                                      | 132 |
| Tableau 16: Répartition des patientes selon l'âge gestationnel. ....                                                                                                     | 136 |
| Tableau 17: Répartition des patientes selon la tranche d'âge gestationnel. ....                                                                                          | 137 |
| Tableau 18: Répartition des patientes selon les données de l'échographie à l'admission. ....                                                                             | 138 |
| Tableau 19: Répartition des patientes selon la taille de la masse latéro-utérine. ....                                                                                   | 138 |
| Tableau 20: Les paramètres de l'hématosalpinx. ....                                                                                                                      | 140 |
| Tableau 21: Les paramètres du taux de $\beta$ hCG. ....                                                                                                                  | 142 |
| Tableau 22: Répartition des patientes selon le TRT conçu en première intention. ....                                                                                     | 143 |
| Tableau 23: Répartition des patientes selon la modalité thérapeutique adoptée au cours de l'évolution de la pathologie. ....                                             | 143 |
| Tableau 24: siège de la GEU en peropératoire. ....                                                                                                                       | 144 |
| Tableau 25: L'état de la trompe controlatérale selon le type du traitement chirurgical pratiqué. ....                                                                    | 145 |
| Tableau 26: Répartition des patientes selon le type du TRT chirurgical pratiqué. ....                                                                                    | 146 |
| Tableau 27: Type du traitement chirurgical selon le nombre d'enfants. ....                                                                                               | 147 |
| Tableau 28: Répartition des patientes selon le succès du TRT médical. ....                                                                                               | 148 |
| Tableau 29: répartition des patientes traitées médicalement selon le nombre d'injections reçu. ....                                                                      | 149 |
| Tableau 30: Le nombre d'injections reçu de MTX selon le succès du TRT médical. ....                                                                                      | 150 |
| Tableau 31: Répartition des patientes traitées médicalement selon la survenue d'une rupture tubaire. ....                                                                | 151 |
| Tableau 32: L'échec du TRT médicale selon le taux de $\beta$ hCG. ....                                                                                                   | 152 |
| Tableau 33: Etat de la trompe controlatérale à l'HSG selon la modalité thérapeutique. ....                                                                               | 155 |

|                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau 34: Evaluation de l'état de la trompe homolatérale de la GEU après le TRT conservateur pratiqué.</b> | 156 |
| <b>Tableau 35:répartition des patientes selon la survenue d'une conception.</b>                                 | 156 |
| <b>Tableau 36: Répartition des patientes selon la survenue d'une grossesse intra-utérine.</b>                   | 157 |
| <b>Tableau 37: Moyennes et médianes pour le délai de conception.</b>                                            | 159 |
| <b>Tableau 38: Issue de la grossesse selon la modalité thérapeutique.</b>                                       | 160 |
| <b>Tableau 39: Taux de conception selon la modalité thérapeutique.</b>                                          | 162 |
| <b>Tableau 40: Taux de conception selon la modalité thérapeutique.</b>                                          | 163 |
| <b>Tableau 41: Taux de GIU selon la modalité thérapeutique.</b>                                                 | 164 |
| <b>Tableau 42: Taux de GIU selon la modalité thérapeutique.</b>                                                 | 166 |
| <b>Tableau 43: Taux de conception selon le type du TRT chirurgical.</b>                                         | 167 |
| <b>Tableau 44: Taux de GIU selon le type du TRT chirurgical.</b>                                                | 168 |
| <b>Tableau 45: Taux de conception selon le type du TRT conservateur.</b>                                        | 169 |
| <b>Tableau 46: Taux de GIU selon le type du TRT conservateur.</b>                                               | 170 |
| <b>Tableau 47: Taux de conception selon le TRT pratiqué (TRT médical versus salpingectomie).</b>                | 172 |
| <b>Tableau 48: Taux de GIU selon le TRT pratiqué (TRT médical versus salpingectomie).</b>                       | 173 |
| <b>Tableau 49: Répartition des patientes selon le taux de récurrence d'une GEU.</b>                             | 174 |
| <b>Tableau 50: Taux de la récurrence d'une GEU selon la modalité thérapeutique.</b>                             | 175 |
| <b>Tableau 51: Taux de la récurrence d'une GEU selon la modalité thérapeutique.</b>                             | 176 |
| <b>Tableau 52: Taux de conception selon l'état de la trompe controlatérale.</b>                                 | 177 |
| <b>Tableau 53: Taux de conception selon l'âge des patientes.</b>                                                | 178 |
| <b>Tableau 54: Les résultats du test de T de Student (taux de conception selon l'âge des patientes).</b>        | 178 |
| <b>Tableau 55: Taux de conception selon la tranche d'âge.</b>                                                   | 179 |
| <b>Tableau 56: Taux de GIU selon l'âge.</b>                                                                     | 179 |
| <b>Tableau 57: Taux de conception selon les antécédents d'infertilité.</b>                                      | 180 |
| <b>Tableau 58: Taux de conception selon l'âge gestationnel.</b>                                                 | 181 |
| <b>Tableau 59: Résultat du test de T de Student (taux de conception selon l'âge gestationnel).</b>              | 181 |
| <b>Tableau 60: Taux de conception selon la parité.</b>                                                          | 181 |
| <b>Tableau 61: Variables de l'équation du modèle de la régression logistique binaire.</b>                       | 183 |
| <b>Tableau 62: Tableau de classement du modèle de la régression logistique binaire.</b>                         | 183 |
| <b>Tableau 63: Tableau récapitulatif du modèle de la régression logistique binaire.</b>                         | 184 |
| <b>Tableau 64: Taux de récurrence selon l'âge des patientes.</b>                                                | 184 |
| <b>Tableau 65: Taux de récurrence selon l'état de la trompe controlatérale.</b>                                 | 185 |
| <b>Tableau 66: Taux de récurrence selon les antécédents de chirurgie pelvienne.</b>                             | 186 |
| <b>Tableau 67: Taux de récurrence selon les antécédents de la GEU.</b>                                          | 187 |
| <b>Tableau 68: Taux de récurrence selon les antécédents d'infertilité.</b>                                      | 188 |
| <b>Tableau 69: Taux de récurrence selon les antécédents d'infection génitale haute.</b>                         | 189 |
| <b>Tableau 70: Taux de récurrence selon les antécédents d'avortement.</b>                                       | 190 |
| <b>Tableau 71: Variables de l'équation du modèle de la régression logistique binaire.</b>                       | 191 |
| <b>Tableau 72: Tableau de classement du modèle de la régression logistique binaire.</b>                         | 192 |
| <b>Tableau 73: Tableau récapitulatif du modèle de la régression logistique binaire.</b>                         | 192 |
| <b>Tableau 74: Age moyen (en année) des patientes présentant une grossesse extra-utérine tubaire.</b>           | 197 |

|                                                                                                                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Tableau 75: L'IMC patientes selon certaines études.....</b>                                                                        | <b>200</b> |
| <b>Tableau 76: Taux de conception après grossesse extra-utérine dans différentes études.</b>                                          | <b>227</b> |
| <b>Tableau 77: Taux de conception après grossesse extra-utérine en fonction du type du TRT chirurgical dans certaines études.....</b> | <b>232</b> |

### III. Annexe 3 : FICHE DE CONSENTEMENT :

Centre Hospitalo-Universitaire de Constantine

Service de Gynécologie Obstétrique

Je soussignée : ...../.....

Epouse : ...../.....

Avoir reçue les explications nécessaires concernant la prise en charge de ma pathologie (grossesse extra-utérine) et le suivi post thérapeutique pour une éventuelle grossesse ultérieure. Pour cela je donne mon consentement éclairé afin de suivre la démarche thérapeutique proposée par l'équipe médicale

Constantine, le.....

Signature de la patiente :

Pièce d'identité N° :

المركز الاستشفائي الجامعي قسنطينة

قسم أمراض النساء والتوليد

أنا الممضية أدناه السيدة

زوجة السيد

لقد تلقيت التوضيحات اللازمة بخصوص التكفل العلاجي الخاص بمرضي (حمل خارج الرحم) والمتابعة بعد العلاج من أجل حدوث حمل، و لهذا فانا اعطي موافقتي الصريحة على النهج العلاجي المقترح من قبل الفريق الطبي

قسنطينة ، في : .....

توقيع المريضة :

رقم وثيقة الهوية :

## IV. ANNEXE 4 : FICHE TECHNIQUE :

### FICHE TECHNIQUE

Cas n°.....

Nom.....Prénom... ..Age.....Groupage-Rhésus.....

Demeurant à .....Profession.....

Tel...../.....E-mail.....

Epouse de (nom/prénom) ...../.....Tel.....

Niveau socio-économique.....

Date de consultation : .../.../....

Motif de consultation : .....

.....

Grossesse spontanée ☐ induite hors FIV ☐ dans le cadre d'une FIV ☐

ATCD Médicaux .....

ATCD chirurgicaux.....

Tabagisme : non ☐ oui ☐ actif ☐ passif ☐ durée .....

ATCDs gynécologiques : Infection basse à répétition ☐ IGH ☐ Plastie tubaire ☐

Endométriose ☐ GEU antérieure ☐ si oui, le nombre.. ☐ Avortement ☐

Autres.....

ATCDs obstétricaux : Gestité. ☐ Parité ☐ Césarienne ☐ Accouchement voie basse ☐

Nombre d'enfants .... (G .... F....)

Dernière méthode contraceptive : Oestroprogestatif ..... Microprogestatif

.....DIU au Cuivre..... DIU au lévonorgestrel .....

Autres types de contraception.....Durée observée.....

#### Examen physique :

Etat général/ Etat de Conscience.....

TA..... Pouls.....T°.....IMC.....

Examen physique général .....

Examen gynécologique .....

.....

Taux de  $\beta$ hCG ..... Autre bilan biologique .....

**Compte rendu d'échographie :**

.....  
 .....  
 .....

Date d'admission : ... ./...../.....Heure d'admission :.....

Mode d'admission : Venue d'elle-même ☐ évacuation ☐

**Le traitement adopté en première intention :**

TRT médical au MTX ☐ TRT chirurgical ☐

**Type du TRT chirurgical pratiqué :**

Salpingotomie ☐ salpingectomie ☐

Bilan lésionnel en peropératoire .....

Siege de la GEU en peropératoire .....

L'état de la trompe controlatérale .....

L'abondance de l'hémopéritoine.....

Incidents/accidents en peropératoire .....

Les suites opératoires : fièvre ☐ infection de la plaie ☐

**Évolution ultérieure :**

Clinique : .....

Biologique : .....

Taux de  $\beta$ hCG après salpingotomie.....

Injection de MTX après salpingotomie.....

Transfusion en peropératoire ☐ préopératoire ☐ postopératoire ☐

Déroulement du TRT médical ;

Nombre d'injections de MTX reçu ☐ rupture de la GEU après TRT Médical ☐

Evolution du taux de  $\beta$ hCG à J4 et à J7

Effets secondaires au MTX .....

.....

Date de négativation du taux de  $\beta$ hCG...../...../.....

Date de sortie du service...../...../...Jour post op/Jour post MTX :.....

Diagnostic retenu à la sortie .....

.....

Réadmission : date...../...../.....Jour post op.....

**Motif :**.....

.....

**Diagnostic retenu :**.....

.....

**CAT**.....

.....

**Suivi en consultation externe :**

**La date du premier contrôle après la sortie du service de gynécologie** ...../...../.....

**Résultat anapath pour le TRT chirurgical** .....

**Durée de la contraception post guérison** .....

**Date du début de désir de conception :** .....

**Compte rendu de l'HSG après GEU**

.....

.....

.....

**CAT en cas d'HSG pathologique**.....

.....

.....

**Contrôle à 3 mois :**

**Examen gynécologique** .....

**Échographie pelvienne**.....

.....

**Biologie**.....

.....

**Consultation à 6mois**.....

.....

.....

**Consultation à 9mois**.....

.....

.....

**Consultation à 12mois**.....

.....

.....

**Consultation en cas de signes d'appel gynécologique.....**

.....  
.....

**Consultation en cas d'aménorrhée.....**

.....  
.....

**Taux de  $\beta$ hCG en cas de conception.....**

.....

**Echographie pelvienne en cas de conception :**

.....  
.....

**Pronostic de fertilité.....**

.....  
.....

# Résumé

## **Introduction :**

La grossesse extra-utérine (GEU) ou ectopique est un problème de santé publique, c'est l'implantation du trophoblaste en dehors de la cavité utérine. La localisation tubaire est la plus fréquente (95% à 99%).

La préservation de la fertilité est l'une des principales préoccupations des femmes diagnostiquées avec une grossesse extra-utérine. C'est également l'un des principes directeurs dans le choix de l'option thérapeutique en cas de grossesse extra-utérine.

Par conséquent, les options thérapeutiques devraient permettre un traitement efficace de la grossesse extra-utérine en plus de limiter le risque de récurrence et de préserver la fertilité.

## **Objectifs :**

Le but principal de notre étude est l'évaluation de la fertilité ultérieure spontanée chez les patientes qui ont été hospitalisées avec un diagnostic de grossesse extra-utérine tubaire et de comparer la fertilité et les résultats reproductifs après la prise en charge chirurgicale et médicale de la grossesse extra-utérine tubaire.

## **Patientes et méthodes :**

Notre travail est une étude prospective descriptive et pronostique à visée analytique, monocentrique, s'étalant de la période allant du mois d'Aout 2022 au mois de Septembre 2024, prenant en compte 132 patientes présentant une GEU tubaire, prises en charge dans le service de gynécologie obstétrique du centre hospitalo-universitaire de Constantine.

Pour obtenir des informations sur la fertilité ultérieure, les participantes ont été suivies depuis le traitement de la GEU jusqu'à l'apparition d'une grossesse ultérieure, ou jusqu'à ce qu'une période d'une année se soit écoulée si elles ne sont pas tombées enceintes.

## **Résultats :**

Concernant la fertilité ultérieure de nos patientes, on peut noter que 66,7% d'entre-elles (n=88) ont pu concevoir de façon spontanée dans l'année qui a suivi leurs GEU, 33,3% des patientes (n=44) malheureusement n'ont pas pu débiter spontanément une nouvelle grossesse.

Le taux de conception était de 72,2% (n=57) dans le groupe de traitement médical par méthotrexate, 62,5% (n=10) dans le groupe de traitement chirurgical par salpingotomie et 56,8% (n=21) dans le groupe de salpingectomie, aucune différence statistiquement significative entre les trois modalités thérapeutiques en termes de conception ( $p=0,243$ ).

Le taux de récurrence était de 8,3% (n=11) de la population étudiée, il était comparable entre les trois groupes de traitement ( $p=0,755$ ).

L'état de la trompe controlatérale, l'âge de la patiente et l'âge gestationnel sont des facteurs majeurs qui influencent d'une façon significative la survenue de conception, de même les antécédents de GEU est le seul facteur majeur qui influence négativement et d'une façon significative la récurrence d'une grossesse extra-utérine.

## **Conclusion :**

La fertilité ultérieure est une question essentielle et doit faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique.

Les résultats de notre étude tendent à confirmer que les méthodes privilégiées pour le traitement de la grossesse extra-utérine ne se sont pas révélées supérieures les unes aux autres en termes de fertilité ultérieure et que la fertilité dépend avant tout des caractéristiques préexistantes des patientes (âge, lésions tubaires et infertilité) plutôt que du type de traitement de la GEU.

**Mots clés :** Grossesse extra-utérine, méthotrexate, salpingectomie, salpingotomie, fertilité ultérieure, pronostic de fertilité, , récurrence, lésion tubaire.

# Abstract

## **Introduction:**

Ectopic pregnancy is a public health problem, it is the implantation of the trophoblast outside the uterine cavity. Tubal localization is the most common (95% to 99%). Fertility preservation is one of the main concerns of women diagnosed with ectopic pregnancy. It is also one of the guiding principles in the choice of the therapeutic option in the event of an ectopic pregnancy. Therefore, treatment options should allow for effective treatment of ectopic pregnancy in addition to limiting the risk of recurrence and preserving fertility.

## **Objectives:**

The main purpose of our study is to evaluate spontaneous subsequent fertility in patients who have been hospitalized with a diagnosis of tubal ectopic pregnancy and to compare fertility and reproductive outcomes after surgical and medical management of tubal ectopic pregnancy.

## **Patients and methods:**

Our work is a prospective descriptive and prognostic study with analytical, monocentric aims, extending from August 2022 to September 2024, including 132 patients with tubal ectopic pregnancy, managed in gynecology and obstetrics department at Constantine University Hospital. To obtain information on subsequent fertility, participants were followed from ectopic pregnancy treatment until the onset of a subsequent pregnancy, or until a period of one year had elapsed if they did not become pregnant.

## **Results:**

Concerning the subsequent fertility of our patients, it can be noted that 66.7% of them (n=88) were able to conceive spontaneously in the year following their ectopic pregnancy, 33.3% of patients (n=44) unfortunately were not able to spontaneously start a new pregnancy. The conception rate was 72.2% (n=57) in the medical treatment group with methotrexate, 62.5% (n=10) in the surgical treatment group with salpingotomy, and 56.8% (n=21) in the salpingectomy group, with no statistically significant differences between the three therapeutic modalities in terms of conception ( $p=0.243$ ). The recurrence rate was 8.3% (n=11) of the study population, it was comparable between the three treatment groups ( $p=0.755$ ). Contralateral tube status, patient age and gestational age are major factors that significantly influence the occurrence of conception, similarly, a history of ectopic pregnancy is the only major factor that negatively and significantly influences the recurrence of an ectopic pregnancy.

## **Conclusion:**

Subsequent fertility is a key issue and must be an integral part of the treatment strategy. The results of our study tend to confirm that the preferred methods for the treatment of ectopic pregnancy have not been shown to be superior to each other in terms of subsequent fertility and that fertility depends primarily on the pre-existing characteristics of the patients (age, tubal lesions and infertility) rather than on the type of treatment of the ectopic pregnancy.

## **Keywords:**

Ectopic pregnancy, methotrexate, salpingectomy, salpingotomy, subsequent fertility, fertility prognosis, recurrence, tubal lesion.

### مقدمة :

يشكل الحمل خارج الرحم او الحمل المنبؤ مشكلة من مشاكل الصحة العامة ويحدث عندما تنغرس البويضة المخصبة وتنمو خارج تجويف الرحم. هناك أماكن مختلفة حيث يمكن أن يحدث ذلك، والموقع الأكثر شيوعاً هو قناة فالوب بنسبة (95% حتى 99%).

يعد الحفاظ على خصوبة النساء اللواتي تم تشخيص الحمل خارج الرحم لديهن من الاهتمامات الرئيسية والذي بدوره يواجه اختيار العلاج.

يجب ان تكون الخيارات العلاجية فعالة من اجل الحد من خطر عودة الحمل خارج الرحم والحفاظ على الخصوبة.

### الاهداف:

الغرض الرئيسي من دراستنا هو تقييم الخصوبة التلقائية ما بعد العلاج للمريضات اللواتي تم التكفل بهن في المستشفى بعد تشخيص الحمل خارج الرحم ومقارنة الخصوبة مع نتائج الانجاب بعد التكفل العلاجي الجراحي والطبي للحمل خارج الرحم.

### المنهجية:

عملنا عبارة عن دراسة وصفية وتنبؤية مستقبلية ذات أهداف تحليلية أحادية المركز، والتي امتدت فترتها من أغسطس 2022 إلى غاية سبتمبر 2024 وذلك ل 132 حالة حمل خارج الرحم على مستوى مصلحة امراض النساء والتوليد للمستشفى الجامعي بقسنطينة.

حيث قمنا بجمع المعلومات المتعلقة بالخصوبة بعد العلاج عن طريق متابعة الحالات منذ العلاج الى غاية حدوث الحمل او بعد مدة عام ان لم يحدث الحمل.

### النتائج:

فيما يخص الخصوبة ما بعد العلاج فان 66,7 % (حيث ع = 88) من بين الحالات فقد حدث الحمل بشكل تلقائي في السنة الموالية للحمل خارج الرحم أما 33,3 % (حيث ع = 44) فانه لم يكن من الممكن حدوث الحمل تلقائياً.

كانت نسبة الحمل في المجموعة التي تلقت العلاج بواسطة الميوتريكسات تساوي 72,2 % (حيث ع = 57) وبنسبة 62,5 % (حيث ع = 10) في المجموعة التي تلقت العلاج الجراحي الحافضي وبنسبة 56,8 % (حيث ع = 21) بالنسبة للتدخل الجراحي الاستئصالي. بحيث لم يلاحظ أي اختلاف ملحوظ فيما يخص احصائيات الحمل حسب الخيارات العلاجية الثلاثة ( $p=0,243$ ).

معدل عودة الحمل خارج الرحم كان 8,3 % (حيث ع = 11) من مجمل الحالات المدروسة والذي كان متقارب بين المجموعات الثلاثة للعلاج ( $p=0,755$ )

تشكل حالة القناة في الجهة المقابلة، عمر المريضة وعمر الحمل مجموعة من العوامل الرئيسية المؤثرة بصفة ملحوظة على حدوث الحمل. كما يؤثر وجود تاريخ طبي للحمل خارج الرحم بصفة سلبية وملحوظة على عودة هذا الأخير.

### خاتمة:

تعد الخصوبة ما بعد العلاج قضية أساسية وجزءاً لا يتجزأ من استراتيجية العلاج.

تقوم دراستنا بتأكيد ان الاستراتيجيات المفضلة لعلاج الحمل خارج الرحم ليست متفوقة على الاستراتيجيات الأخرى فيما يخص الخصوبة وان هذه الأخيرة متعلقة بالأخص بالخصائص الموجودة لدى المريضة (العمر تلف على مستوى القناة والعقم).

### الكلمات المفتاحية:

حمل خارج الرحم، ميوتريكسات، العلاج الاستئصالي، العلاج الحافضي، الخصوبة ما بعد العلاج، تنبؤ الخصوبة، عودة الحمل خارج الرحم، تلف القناة.