



Efficacité de la prise en charge médicale conservatrice des grossesses ectopiques non tubaires : étude multicentrique

Sophie Delplanque

► To cite this version:

Sophie Delplanque. Efficacité de la prise en charge médicale conservatrice des grossesses ectopiques non tubaires : étude multicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02145674

HAL Id: dumas-02145674

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02145674>

Submitted on 3 Jun 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée par

Sophie Delplanque

Née le 14/07/1989 à Lille

**Efficacité de la prise
en charge médicale
conservatrice des
grossesses
ectopiques non
tubaires : étude
multicentrique**

**Thèse soutenue à Rennes
Le 11 octobre 2018**

devant le jury composé de :

Pr. Vincent LAVOUÉ

PU-PH Gynécologie Obstétrique, CHU Rennes /
Président

Pr. Jean LEVÊQUE

PU-PH Gynécologie Obstétrique, CHU Rennes /
Rapporteur

Pr. Pierre DARNAULT

PU-PH Radiologie, CHU Rennes / *Examineur*

Dr. Estelle BAUVILLE

PH Gynécologie Obstétrique, CHU Rennes /
Rapporteur

Dr. Krystel NYANGO TIMOH

CCA Gynécologie Obstétrique, CHU Rennes /
Directeur de thèse



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée par

Sophie Delplanque

Née le 14/07/1989 à Lille

**Efficacité de la prise
en charge médicale
conservatrice des
grossesses
ectopiques non
tubaires : étude
multicentrique**

**Thèse soutenue à Rennes
Le 11 octobre 2018**

devant le jury composé de :

Pr. Vincent LAVOUÉ

PU-PH Gynécologie Obstétrique, CHU Rennes /
Président

Pr. Jean LEVÊQUE

PU-PH Gynécologie Obstétrique, CHU Rennes /
Rapporteur

Pr. Pierre DARNAULT

PU-PH Radiologie, CHU Rennes / *Examineur*

Dr. Estelle BAUVILLE

PH Gynécologie Obstétrique, CHU Rennes /
Rapporteur

Dr. Krystel NYANGO TIMOH

CCA Gynécologie Obstétrique, CHU Rennes /
Directeur de thèse

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

NOM Prénom	Sous-section CNU
ANNE-GALIBERT Marie-Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Édouard	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie ; embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Éric	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Professeur des Universités en surnombre	
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BOURGUET Patrick	Biophysique et médecine nucléaire
Professeur des Universités Émérite	
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Professeur des Universités Émérite	
BRISSOT Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Professeur des Universités Émérite	
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHALES Gérard, Professeur des Universités Émérite	Rhumatologie

CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude, Professeur des Universités Émérite	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques	Pédopsychiatrie ; addictologie
DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie ; radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie ; addictologie
DEUGNIER Yves, Professeur des Universités en surnombre + Consultanat	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DUPUY Alain	Dermato-vénéréologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie ; transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoît	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude, Professeur des Universités Émérite	Parasitologie et Mycologie
GUILLE François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie ; Hépatologie ; addictologie

HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie ; transfusion
HUSSON Jean-Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Professeur des universités Émérite	
HUTEN Denis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Professeur des Universités Émérite	
JEGO Patrick	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
	Oto-rhino-laryngologie
JEGOUX Franck	Pneumologie, addictologie
JOURNEAU Stéphane	Bactériologie, virologie, hygiène hospitalière
KAYAL Samer	Cancérologie ; radiothérapie
	Hématologie, transfusion
KERBRAT Pierre, retraité	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie Clinique ; addictologie
LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Gynécologie obstétrique ; Gynécologie médicale
LAVIOLLE Bruno	Cardiologie
	Médecine légale et droit de la santé
LAVOUE Vincent	
LE BRETON Hervé	Réanimation ; médecine d'urgence
LE GUEUT Mariannick	Cardiologie
Professeur des Universités en surnombre+consultanat	Radiologie et imagerie médecine
LE TULZO Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LECLERCQ Christophe	
LEDERLIN Mathieu	Biophysique et médecin nucléaire
LEGUERRIER Alain,	Gynécologie Obstétrique ; Gynécologie médicale
Professeur des Universités Émérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEJEUNE Florence	Cardiologie
LEVEQUE Jean	
	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
LIEVRE Astrid	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
	Médecine générale
MABO Philippe	
MAHE Guillaume	
MALLEDANT Yannick	
Professeur des Universités Émérite	
MENER Éric	

(Professeur associé)

MEUNIER Bernard

MICHELET Christian

Professeur des Universités en surnombre

MOIRAND Romain

MORANDI Xavier

MOREL Vincent

(Professeur associé)

MOSSER Jean

MOURIAUX Frédéric

MYHIE Didier

(Professeur associé)

ODENT Sylvie

OGER Emmanuel

PARIS Christophe

PERDRIGER Aleth

PLADYS Patrick

RAVEL Célia

REVEST Matthieu

RICHARD de LATOUR Bertrand

(Professeur associé)

RIFFAUD Laurent

RIOUX-LECLERCQ Nathalie

ROBERT-GANGNEUX Florence

ROPARS Mickaël

SAINT-JALMES Hervé

SAULEAU Paul

SEGUIN Philippe

SEMANA Gilbert

SIPROUDHIS Laurent

Chirurgie digestive

Maladies infectieuses ;

Maladies tropicales

Gastroentérologie ; hépatologie ;

addictologie

Anatomie

Thérapeutique ; médecine d'urgence ;

addictologie

Biochimie et biologie moléculaire

Ophtalmologie

Médecine générale

Génétique

Pharmacologie fondamentale ;

pharmacologie clinique ; addictologie

Médecine et santé au travail

Rhumatologie

Pédiatrie

Histologie ; embryologie et cytogénétique

Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Neurochirurgie

Anatomie et cytologie pathologiques

Parasitologie et mycologie

Chirurgie orthopédique et traumatologique

Biophysique et médecine nucléaire

Physiologie

Anesthésiologie-réanimation ; médecine

d'urgence

Immunologie

Gastroentérologie ; hépatologie ;

addictologie

SOMME Dominique	Médecine interne ; gériatrie et biologie du Vieillessement ; addictologie
SOULAT Louis (Professeur associé)	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIÉ Jean Marc	Réanimation ; médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)	Médecine générale
THIBAUT Ronan	Nutrition
THIBAUT Vincent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie ; addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie Épidémiologie, économie de la santé et prévention
VIEL Jean-François	Néphrologie
VIGNEAU Cécile	Chirurgie infantile
VIOLAS Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
WATIER Eric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
WODEY Eric	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Nom Prénom	Sous-section de CNU
ALLORY Emmanuel (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie ; transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie ; embryologie et cytogénétique
EDELINE Julien	Cancérologie ; radiothérapie

FIQUET Laure (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
GARLANTEZEC Ronan	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie ; transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie ; transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie ; embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique; addictologie
MARTINS Pédro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie
MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie ; transfusion
RENAUT Pierric (Maître de conférence associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie

SCHNELL Frédéric

Physiologie

THEAUDIN Marie épouse SALIOU

Neurologie

TURLIN Bruno

Anatomie et cytologie pathologiques

VERDIER Marie-Clémence (Lorne)

Pharmacologie fondamentale ;

ZIELINSKI Agata

Pharmacologie clinique ; addictologie

Remerciements

A Monsieur le Professeur Vincent Lavoué,

Je souhaite en premier lieu vous remercier pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Merci également de m'avoir encouragée et guidée pendant ces cinq années d'internat, je vous en suis sincèrement reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Jean Levêque,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre soutien et pour les connaissances que vous savez si bien transmettre. Votre énergie et votre confiance ont été pour moi des éléments moteurs, soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Pierre Darnault,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et je vous remercie pour l'intérêt et l'expertise que vous apportez à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame la Docteur Estelle Bauville,

Un immense merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Je voulais également te remercier pour ton accompagnement pendant ces années d'internat qui ne serait pas ce qu'il est sans toi. Pour toutes tes remarques et encouragements qui nous poussent à donner le meilleur, reçois ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A Madame la Docteur Krystel Nyangoh Timoh,

Je voudrais te remercier d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour ton aide, ta disponibilité et la patience que la rédaction de cette thèse a nécessité. Ton savoir et tes encouragements dans le service et pour nos travaux m'ont beaucoup apporté, je t'en suis extrêmement reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Arnaud Fauconnier et au Docteur Sophie Le Gouic,

Je vous adresse tous mes remerciements pour m'avoir fait confiance et m'avoir permis de réaliser ce travail.

A l'équipe médicale du service de gynécologie de la clinique de La Sagesse,

Merci d'avoir partagé votre expérience avec moi et d'avoir accepté de participer à ce projet.

A Madame la Docteur Marie Flévin,

Je tiens également à te remercier pour m'avoir confié ce projet, et d'avoir initié ce travail avec moi. Merci également pour l'enseignement de la Gynécologie Obstétrique que tu m'as apporté.

A tous les gynécologues obstétriciens avec qui j'ai eu la chance de me former :

A Hélène qui a su nous rassurer à nos débuts et nous faire grandir grâce à ta gentillesse et ta passion de l'obstétrique.

A Anne-Laure, Marie-Catherine, Delphine, Émilie qui ont été et resteront toujours mes modèles et aux côtés desquelles j'ai tant appris.

A Fabrice, Jerry, Élise, Hugo, Florence, Jean-Philippe pour votre enseignement de la chirurgie gynécologique que je m'efforce de reproduire au bloc opératoire.

A tous mes amis que j'ai pu rencontrer durant ces longues années d'études. A ma promo de co-internes préférées Ady, Lulu, Yoyo, Isa et Elo avec qui j'ai pu partager les joies et les moments plus difficiles de notre internat. Et à tous ceux avec qui j'ai grandi le temps d'un semestre ou deux, Aline, Mathilde...

A tous les gynéco-obstétriciens que j'ai rencontrés pendant ces cinq années, avec qui j'ai pu apprendre mon métier, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec eux.

Aux sages-femmes, auxiliaires, infirmières et IBODE etpanseuses qui nous aident à grandir et nous épaulent au quotidien.

A toute ma famille, Maman, Papa, qui m'ont soutenue depuis le début, à mes frères et sœurs, Paul et Pomme, Alice et Maxime, et Luc avec qui j'ai pu profiter de chaque retour dans le Nord.

A Thibaut, qui m'a soutenue sans faille durant ces cinq années d'internat, garde après garde, mémoire après mémoire...

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	13
LISTE DES FIGURES.....	15
RESUME.....	16
INTRODUCTION	17
MATERIELS ET METHODES.....	18
1. REVUE DE LA LITTERATURE.....	18
2. ÉTUDE ORIGINALE	18
a. <i>Design de l'étude.....</i>	18
b. <i>Population</i>	18
c. <i>Données recueillies.....</i>	19
d. <i>Protocole de prise en charge.....</i>	20
e. <i>Objectifs et critères de jugement</i>	23
f. <i>Analyse statistique</i>	23
RESULTATS	24
1. REVUE DE LA LITTERATURE	24
a. <i>Définition et facteurs de risque.....</i>	24
b. <i>Diagnostic.....</i>	26
c. <i>Prise en charge thérapeutique.....</i>	27
2. ÉTUDE ORIGINALE.....	35
a. <i>Population étudiée.....</i>	35
b. <i>Prise en charge des GENT.....</i>	36
c. <i>Recherche de facteurs prédictifs de succès thérapeutique final.....</i>	38
d. <i>Comparaison des prises en charge par MTX systémique et in situ.....</i>	39
e. <i>Gestion des échecs du traitement médical conservateur et complications.</i>	39
f. <i>Pronostic obstétrical.....</i>	41
DISCUSSION.....	43
CONCLUSION	49
REFERENCES	50
LISTE DES ABREVIATIONS.....	59
TABLEAUX	60
FIGURES.....	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et diagnostiques de la population étudiée

HCG : human chorionic gonadotropin
 IMC : Indice de masse corporelle
 IRM : Imagerie par résonance magnétique
 GC : Grossesse cervicale
 GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne
 GI : Grossesse interstitielle
 GO : Grossesse ovarienne
 NC : Non connu
 PMA : Procréation médicalement assistée

Tableau 2 : Succès de la prise en charge médicale conservatrice et complications des traitements

GC : Grossesse cervicale
 GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne
 GENT : Grossesse ectopique Non Tubaire
 GI : Grossesse interstitielle
 GO : Grossesse ovarienne
 HCG : human chorionic gonadotropin
 MTX : Méthotrexate

Tableau 3 : Succès de la prise en charge médicale conservatrice selon la localisation de la GENT

IM : Intramusculaire
 IS : In situ
 GC : Grossesse cervicale
 GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne
 GENT : Grossesse ectopique Non Tubaire
 GI : Grossesse interstitielle
 GO : Grossesse ovarienne
 MTX : Méthotrexate
 SA : Semaines d'aménorrhées

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de succès du traitement médical conservateur

HCG : human chorionic gonadotropin

IMC : Indice de masse corporelle

GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne

GI : Grossesse interstitielle

MTX : Méthotrexate

NS : Non significatif

PMA : Procréation médicalement assistée

Tableau 5 : Comparaison de l'efficacité de la prise en charge par MTX systémique et in situ en intention de traiter

ACF : Activité cardiaque fœtale

HCG : human chorionic gonadotropin

IM : Intramusculaire

IS : In situ

GC : Grossesse cervicale

GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne

GENT : Grossesse ectopique Non Tubaire

GI : Grossesse interstitielle

GO : Grossesse ovarienne

MTX : Méthotrexate

Tableau 6 : Devenir obstétrical de la population étudiée

AVB : Accouchement par voie basse

FC : Fausse couche

GC : Grossesse cervicale

GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne

GE : Grossesse ectopique

GENT : Grossesse ectopique non tubaire

GI : Grossesse interstitielle

HDD-DA : Hémorragie de la délivrance, délivrance artificielle

IVG : interruption volontaire de grossesse

NC : non connu

PMA : Procréation médicalement assistée

Liste des Figures

Figure 1 : Diagramme de flux de la revue de la littérature

Figure 2 : Échographie pelvienne par voie endo-vaginale d'une grossesse interstitielle

A/ Coupe axiale de l'utérus avec une vacuité utérine (U) et le sac gestationnel développé dans la portion interstitielle de la trompe (Flèche)

B et D/ Coupes axiales en reconstruction 3D : retrouvant la séparation entre la cavité utérine et le sac gestationnel.

C/ Coupe sagittale de l'utérus avec la ligne interstitielle échogène (*) séparant le SG et la ligne de vacuité utérine.

SG : Sac Gestationnel

Figure 3 : Imagerie d'une grossesse sur cicatrice de césarienne

A/ Échographie endo-vaginale : coupe sagittale de l'utérus (U) avec un SG (Flèche) situé dans le mur antérieur du myomètre avec une diminution du myomètre antérieur au niveau de la vessie (V) confirmant la GCC

B/ IRM pelvienne coupe sagittale en pondération T2 : Hypersignal du SG (flèche) situé dans le mur antérieur avec amincissement de celui-ci en regard de la vessie (V)

C/ Échographie pelvienne avec reconstruction 3D en coupe axiale du SG (flèche).

GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

SG : Sac gestationnel

Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude originale

GENT : Grossesse ectopique non tubaire

Figure 5 : Négativation du taux d'HCG en fonction du temps.

Courbe bleue : patientes avec succès initial du MTX systémique

Courbe rouge : patientes avec succès initial de MTX in situ

Évènement = négativation du taux d'HCG

Efficacité de la prise en charge médicale conservatrice des grossesses ectopiques non tubaires : Étude multicentrique

Résumé

Introduction : Les grossesses ectopiques non tubaires (GENT) sont rares mais peuvent mettre en jeu le pronostic vital de la patiente. Un diagnostic précoce permet une prise en charge conservatrice mais n'est pas consensuel.

Objectif : Évaluer l'efficacité du traitement conservateur dans la prise en charge des GENT.

Matériels et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique du 1^{er} janvier 2008 au 31 mars 2018 incluant toutes les patientes ayant bénéficié d'une prise en charge médicale conservatrice initiale de GENT dans les services de gynécologie des CHU de Rennes et Poissy ainsi qu'à la clinique La Sagesse à Rennes. Le critère de jugement principal était le succès thérapeutique défini par la négativation des HCG et la normalisation de l'imagerie pelvienne sans traitement additionnel chirurgical. Nous avons comparé dans un deuxième temps le traitement par méthotrexate (MTX) systémique (IM) et in situ (IS).

Résultats : Soixante-quatre patientes ont été incluses : 37 (57%) grossesses interstitielles, 23 (35,9%) grossesses sur cicatrice de césarienne, 2 (3,1%) grossesses cervicales et 2 (3,1%) grossesses ovariennes. Une attitude expectative a été réalisée pour 6 patientes (9,4%), 24 ont eu une injection par MTX IM (37,5%), 28 une injection IS de MTX (43,8%), 3 un traitement combiné par MTX IS et IM (4,7%), une patiente a eu une injection de sérum glucosé IS (1,6%), et deux du misoprostol per os (3,1%). Les taux de succès finaux (sans chirurgie secondaire) étaient dans l'ordre de 83,3%, 83,3%, 89,3%, 100%, 100% et 50%. Aucune patiente n'a subi d'hystérectomie. Neuf (14,1%) patientes ont nécessité une chirurgie, dont 5 (9,8%) suite à une rupture de la GENT. Aucun facteur prédictif de succès n'a été mis en évidence. Le délai moyen de diminution du taux d'HCG de 15% était de 11 jours. Aucune différence d'efficacité entre l'injection de MTX IM et IS n'a été retrouvée mais la négativation des HCG semble être plus rapide après injection IM qu'IS. Cependant, les deux groupes n'étaient pas comparables pour le terme de grossesse au moment de la prise en charge.

Conclusion : La prise en charge conservatrice des GENT par MTX IM ou IS est efficace et sûre. Nos résultats confirment que la prise en charge conservatrice est à proposer en première intention pour les patientes pauci-symptomatiques avec une GENT ayant un désir de préserver leur fertilité.

Mots-clés : grossesse ectopique non tubaire, grossesse interstitielle, grossesse cervicale, grossesse sur cicatrice de césarienne, grossesse ovarienne, méthotrexate systémique, méthotrexate in situ.

Introduction

La grossesse ectopique (GE) ou extra-utérine est une entité clinique représentant 1 à 2% des grossesses (1-4). Au sein des GE, on distingue la grossesse ectopique tubaire (5), qui est la forme la plus fréquente, de la grossesse ectopique non tubaire (GENT), qui est beaucoup plus rare (6-9).

La GENT est une grossesse ne s'implantant ni dans la cavité utérine ni dans la trompe de Fallope. On différencie les GENT en fonction de leur lieu d'implantation : abdominales, cervicales, ovariennes, interstitielles, dans le ligament large, cornuales ou dans la cicatrice de césarienne (3, 4, 6).

Les GENT sont associées à un taux de mortalité plus élevé que les GET, avec un risque important de chirurgie en urgence (7, 10-13). En effet, ces grossesses ont la particularité de se développer jusqu'à un terme de grossesse plus avancé avant d'être symptomatiques. Néanmoins, depuis l'amélioration des techniques d'imagerie, leur diagnostic est plus précoce et traiter médicalement ces patientes est devenu un véritable enjeu (9, 14).

Le traitement médical conservateur optimal de la GE consiste à éviter le recours à une chirurgie secondaire et à obtenir une négativation rapide des HCG. Pour les GET, la stratégie thérapeutique est bien codifiée. L'utilisation systémique du méthotrexate (MTX) est le traitement médical de référence avec une efficacité de l'ordre de 82% à 95% (15, 16).

Du fait de son incidence rare, peu d'études évaluent la prise en charge médicale ou chirurgicale des GENT. Des séries de cas avec de faibles effectifs concluent à un intérêt de l'utilisation du MTX in situ (17).

L'objectif de cette étude est donc :

1. De présenter les résultats d'une revue de la littérature sur la prise en charge conservatrice de la GENT
2. D'évaluer l'efficacité du traitement médical conservateur dans la prise en charge des GENT, ainsi que la fertilité et le pronostic obstétrical ultérieur, à partir d'une large série de cas.

Matériels et méthodes

1. Revue de la littérature

La recherche bibliographique a été réalisée sur une période allant de 1990 à 2018 à l'aide de la base de données Medline via Pubmed et des mots clés suivants : « Ectopic pregnancy », « Non tubal ectopic », « cesarean scar ectopic », « ovarian ectopic », « interstitial ectopic », « abdominal ectopic », « cervical ectopic », « heterotopic pregnancy », « local injection », « methotrexate ».

151 articles ont été retenus parmi 76 800. Le diagramme de flux de la revue de la littérature correspond à la figure 1.

2. Étude originale

a. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective multicentrique, réalisée dans le service de gynécologie-obstétrique du CHU de Rennes et de Poissy et de la clinique mutualiste de La Sagesse à Rennes, entre le 1er janvier 2008 et le 31 mars 2018.

b. Population

Critères d'inclusion :

- Patiente majeure
- Diagnostic de GENT interstitielle, cervicale, sur cicatrice de césarienne ou ovarienne par échographie 2D ou 3D +/- imagerie par résonance magnétique (IRM) ou coelioscopie exploratrice en cas de doute

En échographie :

La grossesse interstitielle (GI) est définie par une vacuité utérine et la présence d'un sac gestationnel (SG) localisé de façon excentrée à la cavité utérine à plus de 1cm de l'endomètre latéralement.

La grossesse cervicale (GC) est définie par un col d'aspect "soufflé" en forme de tonneau, avec une masse hémorragique ou un sac gestationnel en dessous du niveau de l'orifice interne du col associé à la présence d'une vacuité utérine. En échographie Doppler, le signal est positif autour du SG.

La grossesse ovarienne (GO) est définie par une vacuité utérine sans masse latéro-utérine visualisée, mais avec présence d'un SG à la place normale de l'ovaire.

La grossesse sur cicatrice de césarienne (GCC) est définie par la présence d'un SG situé dans la partie antérieure de la partie isthmique de l'utérus, séparé de la cavité endométriale, et associée à une vacuité de la cavité utérine et du canal cervical.

Les GENT ont été classées selon la localisation de la grossesse. Les grossesses hétérotopiques étaient classées selon la localisation de la GE.

Critères d'exclusion :

- Patiente mineure au moment du diagnostic
- Patiente sous mesure légale de protection (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice)
- Patiente ayant une GE tubaire, cornuale ou abdominale
- Patiente ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de première intention

c. Données recueillies

Recensement des cas :

Les cas ont été recensés à partir :

- Des motifs de consultations des patientes suivies aux urgences gynécologiques à l'aide du codage PMSI (intitulé dans la CIM 10 : O 009 Grossesse extra-utérine, sans précision), et en utilisant le codage CCAM des grossesses ectopiques traitées chirurgicalement pour les injections médicamenteuses in situ (JJLJ001 : Injection intraovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-utérine, par voie transvaginale avec guidage échographique et ZCQC002 : Exploration de la cavité abdominale, par coelioscopie [Coelioscopie exploratrice]) après vérification du diagnostic sur le compte rendu opératoire.
- D'un fichier informatique de la pharmacie hospitalière sur la prescription de MTX pour le service de gynécologie.

Données collectées à partir des dossiers médicaux :

- Caractéristiques démographiques (âge, indice de masse corporelle (IMC), tabagisme, infertilité, procréation médicalement assistée (PMA), contraception par un dispositif intra-utérin (DIU) ou microprogestatif, gestité, parité, antécédent de césarienne, de chirurgie abdominale ou tubaire, de GE, d'infection génitale haute (IGH), de fibrome, de myomectomie, d'aspiration.
- Symptomatologie clinique initiale (métrorragies, douleurs pelviennes, état de choc)
- Diagnostic et aspect échographique +/- IRM pelvienne ou coéloscopie opératoire.
- Données biologiques :
 - Pré-thérapeutique* : taux d'hormone choriogonadotrophine humaine (HCG) initial, hémoglobine (Hb), taux de leucocytes, plaquettes, bilan hépatique, créatinine, progestéronémie.
 - Post-thérapeutique* : suivi des HCG, délai de la négativation des HCG en jours
- Données cliniques et imagerie post-thérapeutiques :
 - Suivi clinique* : absence de symptômes, métrorragies, douleurs pelviennes, complications des traitements
 - Imagerie* : normalisation de l'imagerie pelvienne (échographie pelvienne ou IRM), définie par la disparition échographique de la masse trophoblastique ou SG sans rétention trophoblastique ni autre anomalie.
- *Devenir obstétrical ultérieur* : nombre et issue des grossesses ultérieures

d. Protocole de prise en charge

Prise en charge globale

Toutes les patientes ont eu un diagnostic de GENT par échographie, confirmé par un gynécologue sénior et l'aide d'un médecin sénior en radiologie spécialisée en imagerie de la femme si besoin. La prise en charge des patientes et ses modalités étaient alors discutées en équipe selon l'état clinique, l'imagerie et les données biologiques ainsi que le désir de préserver la fertilité ultérieure de la patiente.

Les différentes options thérapeutiques recensées chez les patientes incluses étaient :

- L'attitude expectative
- Le traitement médicamenteux conservateur
 - ✓ Injection systémique de MTX,
 - ✓ Injection in situ de MTX,
 - ✓ Injection combinée de MTX (systémique et in situ)
 - ✓ Injection in situ de sérum glucosé hyperosmolaire
 - ✓ Misoprostol par voie orale.

Toutes les patientes étaient surveillées cliniquement et biologiquement de façon au moins hebdomadaire, avec contrôle de la décroissance du taux d'HCG jusqu'à leur négativation. Une échographie pelvienne était réalisée systématiquement au 7^e jour, en cas de nouveau symptôme, de mauvaise cinétique de décroissance des HCG ainsi qu'à leur négativation.

Traitements de première intention

- Attitude expectative

Une attitude expectative était parfois adoptée avec simple surveillance clinique et biologique.

- Traitement médicamenteux
 - Injection systémique de MTX

La dose utilisée était de 50mg/m² de surface corporelle en intramusculaire (IM). Le bilan pré-thérapeutique biologique devait être normal.

- Injection in situ de MTX

Les voies d'abord utilisées étaient la voie coelioscopique ou endo-vaginale. Le choix dépendait de la localisation de la grossesse, de son accessibilité, de l'état clinique de la patiente. Toute procédure d'injection in situ commençait par une aspiration mécanique du contenu du sac, suivie de l'injection. Le matériel utilisé comprenait une aiguille à ponction d'ovocyte de 18G pour la voie transvaginale échoguidée, un cathéter 18G pour la voie coelioscopique. La dose de MTX utilisée était de 1 mg/kg ou

50mg/m² de surface corporelle selon les opérateurs. Le bilan pré-thérapeutique biologique devait être normal.

- Injection combinée de MTX

Le même jour, la patiente avait une injection systémique et in situ de MTX. La posologie était de 1mg/kg pour chacune des injections. Le bilan préthérapeutique biologique devait être normal.

- Injection in situ de sérum glucosé hyperosmolaire

Les modalités pratiques de l'injection in situ étaient les mêmes que pour le MTX. La dose de sérum hyperosmolaire glucosé injecté était de 10 mL de sérum glucosé 30%.

- Misoprostol par voie orale

La posologie était de six comprimés de 200µg en trois prises à quatre heures d'intervalle. En cas d'utérus cicatriciel, la posologie était divisée par deux.

- Traitement additionnel

- Traitement médical

Un traitement complémentaire par injection de MTX, systémique ou in situ, était réalisé en cas d'augmentation, de stagnation ou de décroissance inférieure à 15% du taux d'HCG au 7^e jour par rapport à celui du jour de l'injection, ou lorsqu'une évolutivité de la grossesse était retrouvée en échographie.

- Chirurgie

Un geste chirurgical était réalisé s'il existait une rétention trophoblastique échographique, ou en cas de suspicion de rupture de la grossesse. La voie d'abord était décidée en fonction de l'état clinique de la patiente et de la localisation de la grossesse.

e. Objectifs et critères de jugement

Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité des traitements médicaux conservateurs des GENT. Le critère de jugement principal était le succès thérapeutique final, défini par la négativation des HCG sans recours à un traitement chirurgical. L'échec final était défini par le recours à un traitement chirurgical additionnel.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité du traitement par injection de MTX systémique et in situ, et de les comparer.

Le critère de jugement secondaire était le succès initial défini par la négativation des HCG sans recours à un traitement additionnel (médicamenteux ou chirurgical). Le délai de négativation des HCG, le délai de diminution de 15% du taux d'HCG, le délai de la résolution en imagerie (disparition de la GE), la toxicité et les complications du traitement ainsi que le devenir obstétrical ont aussi été rapportés.

f. Analyse statistique

- Analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques
- Analyse descriptive de l'efficacité des traitements
- Analyse descriptive de la toxicité et des complications des traitements
- Analyse descriptive de la fertilité (taux et issues de grossesses)
- Analyse comparative de l'efficacité des traitements

Les variables quantitatives ont été décrites de la manière suivante : la moyenne +/- écart-type, minimum – médiane – maximum. Pour les variables qualitatives, l'effectif et le pourcentage (%) sont présentés pour chaque modalité.

Les paramètres quantitatifs ont été comparés par un test de Student (KW). Les paramètres qualitatifs ont été comparés grâce au test de Chi 2 (F). Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

1. Revue de la littérature

a. Définition et facteurs de risque

Les GE sont définies comme l'implantation du sac gestationnel en dehors de la cavité endométriale (18). On évoque le diagnostic devant des douleurs pelviennes souvent unilatérales pouvant être associées à des saignements génitaux de faible à moyenne abondance chez une patiente en âge de procréer. Aux Etats-Unis, entre 6% et 16% des patientes au 1^{er} trimestre de grossesse se présentant aux urgences pour ces symptômes ont une GE (19, 20).

On distingue les GET des GENT. La GET représente 90 à 95% des GE avec un taux de mortalité de 0,14% (5). Elle est définie par l'implantation du SG au niveau tubaire, en général dans sa portion ampullaire.

Parmi les GENT, on individualise en fonction de la localisation : les grossesses sur cicatrice de césarienne (GCC), les grossesses interstitielles (GI), les grossesses cornuales, les grossesses cervicales (GC), les grossesses ovariennes (GO) et les grossesses abdominales.

Les GCC représentent 2% à 6 % des GE, et ont un taux de mortalité plus élevé, estimé à 2%. Elles sont définies par l'implantation du SG dans l'isthmocèle (défaut de la cicatrice de césarienne) (21, 22).

La GI représente 1% à 3% des GE, son taux de mortalité est de 2,5%. Le SG se développe dans la portion intra-murale de la trompe dans le myomètre et en dehors du ligament rond (12, 15, 20, 23). Elle est à distinguer d'une grossesse angulaire qui se développe dans l'endomètre très latéralement dans la corne utérine, de façon médiane à la jonction utéro-tubaire (18, 24).

La grossesse cornuale, souvent confondue avec la GI, est le développement de la grossesse dans la corne d'un utérus malformé (bicorne, cloisonné ou unicorné). Sa prévalence est faible (0,27% des GE), avec un taux de mortalité de 0,5% (12, 25).

La GC est définie par l'implantation du SG au niveau endocervical en dessous de l'orifice interne du col, elle représente 0,15 à 1% des GE (26-28).

La GO est un ovule fécondé et implanté dans l'ovaire. C'est une entité rare : 0,5 à 3% des GE. Sa confirmation est anatomopathologique (29-31).

La grossesse abdominale est l'insertion du SG dans la cavité péritonéale. Elle représente 0,9% à 1,3% des GE, avec un taux de mortalité de 20%. Elles peuvent être primaires, ou secondaires à un avortement tubo-abdominal d'une GET (32, 33).

Enfin, les grossesses hétérotopiques résultent du développement simultané de deux grossesses dont au moins une de façon ectopique (34).

Plusieurs facteurs de risque de GE ont été identifiés (9, 12, 19, 35, 36). En effet, l'âge maternel supérieur à 35 ans (6), l'antécédent de GE (taux de récurrence entre 5–25 %) (37), le recours à la PMA, surtout en cas de fécondation in vitro (FIV) avec transfert d'embryon (prévalence de GE de 2 à 5%) (38), les infections pelviennes (principalement par Chlamydia Trachomatis), l'antécédent de chirurgie pelvienne ou de causes d'adhérences (endométriose, appendicectomie), l'antécédent de chirurgie tubaire (augmentation du risque de 2–13 %), le tabagisme (6, 10, 39), la contraception par microprogestatif (37) ou par DIU (37), l'antécédent d'interruption volontaire de grossesse (12) ou de fausse couche sont reconnus pour majorer le risque de GE. De façon plus spécifique, il existe des facteurs de risque propres à chaque localisation de GENT. Pour les GC, l'antécédent d'aspiration est présent pour plus de 70% des patientes (9, 40), et les synéchies utérines, les myomes cervicaux ou la présence d'un DIU augmenteraient le risque d'implantation cervicale (9, 39). Le DIU et l'endométriose seraient pourvoyeurs de GO (9, 12, 39). Concernant les GCC, elles surviennent exclusivement dans les suites d'un geste endo-utérin (césarienne, aspiration, myomectomie, ou révision utérine) ou dans un contexte d'adénomyose (41, 42). Les GI seraient favorisées par un antécédent de salpingectomie homolatérale ou de chirurgie tubaire, qui permet l'implantation de la nouvelle grossesse dans le moignon de la trompe ôtée (43). Enfin, le principal facteur de risque de grossesse hétérotopique est la PMA avec FIV qui augmente son incidence annuelle à 1 sur 100 grossesses, alors qu'elle est de 1 sur 4000 en cas de grossesse spontanée (1, 8).

Cependant, 50% des patientes ayant une GE ne présentent aucun facteur de risque (6, 9).

b. Diagnostic

Le diagnostic de la GENT est difficile du fait de sa faible prévalence et de ses symptômes non spécifiques. Il se fait la plupart du temps dans les services d'urgence. Les symptômes sont similaires à ceux des GET, avec des douleurs pelviennes plus ou moins latéralisées et surtout des métrorragies en début de grossesse. Un fois la grossesse confirmée par un taux d'HCG positif, la localisation se fait par échographie pelvienne, peu coûteuse et non invasive. Elle a une sensibilité de 80% et une spécificité de 98% notamment pour les GI (44).

- Diagnostic échographique

Comme toutes les GE, il existe une vacuité utérine pour toutes les GENT.

La GI est suspectée quand on observe le SG de façon excentrée à la cavité utérine, situé à plus de 1cm de l'endomètre latéralement. On retrouve une perte de l'habituelle double couronne trophoblastique hyperéchogène et l'épaisseur du myomètre autour du SG est de moins de 5mm. On peut retrouver le signe de la « ligne interstitielle », qui est une ligne échogène partant du centre de la cavité utérine à la périphérie de la masse trophoblastique (9, 18, 44-50) (Figure 2).

Le diagnostic échographique de GC est fait en cas de col d'aspect "soufflé" en forme de tonneau ou de sablier, avec présence d'une masse hémorragique ou d'un SG en dessous du niveau de l'orifice interne du col. En mode Doppler, le signal est positif autour du SG. Le diagnostic différentiel est la fausse couche en voie d'expulsion. En cas de doute persistant, une échographie supplémentaire à distance peut être réalisée avec une descente du sac si l'avortement est en cours (12, 27, 45, 51, 52).

Les critères échographiques de la GO sont l'absence de masse latéro-utérine, avec un SG à la place normale de l'ovaire. Pour la différencier d'une GET on recherche l'absence du « sliding sign », c'est-à-dire que le tissu trophoblastique est attaché au cortex ovarien. Le corps jaune doit être identifié séparément (30, 31, 53). Ces signes sont parfois difficiles à identifier, c'est pourquoi la GO est souvent diagnostiquée en peropératoire.

La GCC est caractérisée par la présence d'un SG ou d'une masse trophoblastique situé dans la partie antérieure de la partie isthmique de l'utérus, et séparé de la cavité endométriale. Il est inclus dans le myomètre et le tissu fibreux de la cicatrice de la césarienne avec diminution de l'épaisseur du myomètre sain entre la vessie et le SG. En mode Doppler, il existe un signal positif de haute vitesse et de faible impédance autour de la masse (12, 21, 54-60) (Figure 3).

- Diagnostic IRM

En cas de doute en échographie, l'IRM pelvienne peut être d'une aide précieuse (2-4, 61). Les grossesses hétérotopiques sont de diagnostic difficile en cas de grossesse intra-utérine évolutive. Des douleurs pelviennes persistantes chez une patiente ayant bénéficié d'une prise en charge en PMA doivent donc inciter à la rechercher, notamment par IRM.

La GI se définit en IRM par un SG ou masse hétérogène avec signal intermédiaire ou intense en pondération T2 inséré dans la corne utérine, entouré de myomètre avec une zone de jonction intacte entre la cavité utérine et le SG.

Les GC sont diagnostiquées sur une image de masse lobulée avec signal hétérogène d'intensité variable en fonction du degré d'hémorragie. Cette masse représente le sac gestationnel occupant le col de l'utérus avec un canal cervical élargi et la bande endométriale normale. L'utérus a une forme de sablier.

Pour les GO, on retrouve une masse avec un signal de faible intensité correspondant à une hémorragie aiguë en pondération T2 au sein de l'ovaire.

La GCC est diagnostiquée par la présence d'un SG inséré dans le segment inférieur de l'utérus au niveau de la cicatrice d'hystérotomie avec une vacuité utérine et endocervicale, et l'absence ou l'amincissement du myomètre entre la paroi vésicale et le sac gestationnel sur l'image pondérée en T2 (Figure 3).

c. Prise en charge thérapeutique

Une fois le diagnostic de GENT confirmé, plusieurs traitements sont possibles selon l'état clinique, la localisation de la grossesse, l'âge de la patiente, le désir de grossesse ultérieure et l'expérience de l'équipe gynécologique. La prise en charge historique était chirurgicale avec réalisation d'une hystérectomie dans un grand nombre de cas ou, au mieux, résection cornuale pour les GI (62). Par analogie avec la prise en charge des

GET, le diagnostic plus précoce des GENT a permis d'envisager une prise en charge conservatrice, afin de préserver la fertilité de ces patientes (17, 63). Dans une série de 100 patientes ayant une GENT, Ramkrishna et al. ont montré que des méthodes mini-invasives médicamenteuses sont efficaces et doivent être proposées en première intention chez les patientes avec un désir de grossesse ultérieure (17).

Traitement médical, molécules utilisées :

Méthotrexate (MTX)

Le MTX est une des molécules de choix étant donné son efficacité connue dans la prise en charge des GET (64). C'est un antimétabolite de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase. Il bloque l'action de l'acide folique dans la synthèse d'ADN et empêche la réplication cellulaire. Il agit sur les tissus à prolifération rapide comme les tissus embryonnaires. Mais son action n'est pas sélective et est associée à des effets secondaires comme des gastrites, une élévation transitoire des transaminases, une alopecie, des dermatites, une photosensibilité, des nausées et diarrhées et une myélosuppression pour des doses plus élevées. Ses contre-indications sont la consommation d'alcool, les hépatopathies, les immunodéficiences. Les injections locales seraient moins pourvoyeuses d'effets indésirables (15). La dose recommandée par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) est de 50mg/m² de surface corporelle, avec répétition d'injection à la même dose en cas d'inefficacité au 7^e jour par voie intramusculaire (15, 16). Aucune posologie n'est recommandée pour l'injection locale dans la GE. Certaines études ont montré que pour les GET, l'ajout de mifépristone per os au MTX systémique en cas de progestéronémie supérieure à 10ng/mL était bénéfique (16, 65-67). Cette stratégie est parfois appliquée pour les GENT (68).

Chlorure de potassium (KCl)

C'est un agent cardiotoxique utilisé uniquement en injection in situ pour les GE avec un fœtus présentant une activité cardiaque (ACF). Le risque principal est le passage systémique responsable de troubles du rythme cardiaque chez la patiente. Il présente un intérêt pour les patientes chez qui le MTX est contre-indiqué ou en cas de grossesse hétérotopique avec désir de poursuivre la grossesse localisée en intra-utérin.

Sérum glucosé

L'action hyperosmolaire du sérum glucosé produit une déshydratation cellulaire avec nécrose du tissu trophoblastique. Il présente un intérêt pour les patientes chez qui le MTX est contre-indiqué, ou en cas de grossesse hétérotopique avec désir de poursuivre la grossesse localisée en intra-utérin (69, 70).

D'autres molécules ont été évaluées mais sont peu utilisées (etoposide, gefitinib) (71-73).

Traitements chirurgicaux

L'avantage de la prise en charge chirurgicale conservatrice sur les traitements médicaux est sa rapidité d'action permettant une négativation des HCG plus précoce et par conséquent un suivi moins long. Mais il existe un risque hémorragique avec nécessité de réaliser une hystérectomie d'hémostase en dernier recours. Celui-ci est surtout majoré en cas d'insertion accreta du placenta qui est plus fréquente pour les GENT. Différentes voies d'abord sont possibles : coelioscopique, vaginale, hystéroscopique ou par laparotomie. Cette dernière est réservée aux cas difficiles où le saignement n'est pas contrôlé ou pour les grossesses abdominales.

L'hystérectomie reste un traitement radical à ne proposer qu'en cas d'hémorragie avec mise en jeu du pronostic vital ou pour les patientes sans désir de grossesse ultérieure (62).

Certaines revues conseillent donc les techniques conservatrices chirurgicales selon les habitudes de chaque équipe au vue d'une efficacité un peu plus élevée et d'une résolution plus rapide (13).

Prise en charge en fonction de la localisation de la GENT :

Grossesse interstitielle

La GI évolue systématiquement vers la rupture cornuale. Il n'est donc pas licite de proposer une expectative en dehors des grossesses non évolutives (taux de succès de 71% à 89 %) à condition d'une surveillance échographique rapprochée (74, 75). Pour les patientes peu symptomatiques ayant une GI débutante, la prise en charge par injection systémique de MTX en dose unique ou multiple a un taux de succès de 66% à 100% (49, 74, 76-78) avec un taux de chirurgie additionnelle compris entre 10%

et 25% (79). Son efficacité est augmentée en cas de traitement combiné avec une injection in situ de MTX (76) ou de KCl (74). L'association avec le gefitinib a un taux de succès relativement similaire (71, 73, 80, 81). L'injection in situ de MTX seul, d'etoposide ou de chlorure de potassium a un taux de succès compris entre 50% et 100% (68, 78, 82, 83). La voie transvaginale est la voie d'abord la plus utilisée mais la coelioscopie ou l'hystéroscopie sont aussi possibles (84). Il n'est pas montré de différence statistiquement significative entre le taux de succès de l'injection in situ ou intramusculaire du MTX pour les GI. Il semblerait cependant qu'il y ait plus d'effets secondaires lors de l'injection IM (74). L'embolisation des artères utérines (EAU) a montré son efficacité de façon combinée à une injection de MTX in situ après l'échec de cette dernière ou en cas de risque d'échec de procédure, c'est-à-dire pour des grossesses avancées (85).

En conclusion, l'utilisation du MTX dans la prise en charge des GI semble efficace et sûre. Les sociétés savantes comme le CNGOF en 2014 et la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2016 proposent son utilisation hors AMM en première intention, par voie IM ou IS, pour les GI non compliquées (16).

Pour les prises en charge chirurgicales, la voie coelioscopique semble être la plus adaptée avec une efficacité de 95 à 100% sur des petites séries de cas mais parfois associé à un risque de laparo-conversion (49, 86, 87). La technique de référence consiste en une résection cornuale associée à une salpingectomie pour prévenir le risque de récurrence. En cas de GI de petite taille (inférieure à 4 cm), il est également possible de réaliser une cornuostomie (46, 86, 88). Les techniques de résection cornuale peuvent se faire à l'aide d'EndoGIA, d'endoloop ou encore de colle biologique (49, 86, 89, 90). Dans une série de cas, Writgh et al. proposent la prise en charge des GI par aspiration sous contrôle échographique avec traitement adjuvant par MTX par voie systémique. Ce traitement a été un succès pour toutes les patientes incluses (91). De même, la résection par hystéroscopie est décrite dans plusieurs case report et séries de cas comme une alternative possible (92).

La chirurgie, qui était autrefois le traitement de référence, doit maintenant être réservée aux patientes en échec de traitement médicamenteux, ou en cas de suspicion de rupture cornuale.

Grossesse sur cicatrice de césarienne

L'expectative ne peut être proposée qu'en cas de grossesse non évolutive avec une efficacité de 70%. En cas de grossesse évolutive, le risque d'insertion accreta du placenta avec nécessité d'un traitement radical par hystérectomie a été évalué à 60% (93, 94). L'injection systémique de MTX a un taux de succès variant de 75% à 85% (13). Cette prise en charge est particulièrement efficace en cas de taux d'HCG inférieur à 12 000 UI/L et d'absence d'ACF (95, 96). L'injection de MTX in situ semble être une stratégie thérapeutique intéressante pour les grossesses plus évoluées. Le taux de succès global varie de 64% en cas d'injection unique à 88,5% en cas de répétition de l'injection, systémique ou in situ. Ce traitement est plus efficace si le taux d'HCG est inférieur à 100 000 UI/L (97-100). La différence d'efficacité entre injection systémique et in situ ressort peu dans la littérature, une seule étude montre une efficacité significativement plus élevée pour l'injection in situ avec une diminution des effets secondaires (17, 101). L'association du MTX avec le getifinib ou une injection in situ de chlorure de potassium potentialise l'action du MTX en diminuant la durée de négativation des HCG (102). Certaines équipes ont proposé une embolisation des artères utérines (EAU), qui par son action ischémique sur le tissu trophoblastique permet de traiter les GCC avec un taux de succès compris entre 80% et 93% (95, 103, 104). L'association de l'ischémie tissulaire lors de l'occlusion des artères nourricières par embolisation a été combinée avec la chimioembolisation artérielle utérine bilatérale par du MTX. Ce dernier peut alors être injecté via les artères utérines directement au niveau du trophoblaste. Le geste se poursuit par une occlusion des vaisseaux nourriciers de la grossesse (105, 106).

Concernant les technique mini-invasives, la mise en place d'un double ballonnet utérin permettant l'ischémie du tissu trophoblastique a permis dans une série de cas la prise en charge efficace de 7 patientes avec des GCC ou GC entre 6 et 7 SA, sans complications au décours de la procédure (107). L'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité est rapportée dans plusieurs études, dont l'une d'elle en association avec une hystéroscopie résection adjuvante. Cette nouvelle technique semble aussi efficace pour les GCC (108-110).

Le traitement médicamenteux est donc efficace même pour des grossesses avancées. Récemment, plusieurs techniques mini-invasives se sont développées mais leur efficacité reste à prouver sur des effectifs plus importants avant de les recommander en pratique courante.

Les voies d'abord des prises en charge chirurgicales proposées sont l'aspiration en général sous écho guidage en raison du risque de perforation, la résection par hystéroscopie, par laparoscopie, par voie vaginale ou par laparotomie (72, 111-116). De nombreuses stratégies ont été décrites pour diminuer le risque hémorragique peropératoire, comme l'insertion d'un cathéter de Foley dans la cavité utérine, l'injection locale de vasopressine ou d'anesthésique adrénaliné avant l'exérèse, ou encore la ligature de l'artère utérine (115). Dans une étude, la réalisation d'une aspiration est associée à un taux de réussite de 76%, à contrebalancer avec un risque hémorragique estimé à 28%, résolutif après la réalisation d'une hystérectomie d'hémostase dans 3% des cas et la nécessité d'un traitement adjuvant dans plus de la moitié des cas (116). Devant ce risque de traitement incomplet et son taux de complications, elle ne paraît pas être une stratégie à proposer en première intention. La résection par voie hystéroscopique semble plus efficace (taux de succès de 88%). Les voies d'abord coelioscopiques ou par laparotomie sont efficaces et permettent un meilleur contrôle chirurgical en cas d'épaisseur du mur antérieur inférieure à 3mm, limitant ainsi le risque de plaie vésicale (9, 117). Le traitement combiné médico-chirurgical avec injection systémique de MTX puis résection chirurgicale après disparition du signal Doppler positif et baisse significative du taux d'HCG a montré un taux de réussite de 82% à 87%, et peut être intéressant pour les grossesses plus évoluées afin de diminuer le délai de négativation du taux d'HCG (58, 116).

En conclusion, les recommandations du CNGOF pour les GCC sont plutôt en faveur d'une prise en charge médicale par injection in situ de MTX, surtout en cas d'ACF, accompagnée d'une embolisation des artères utérines si besoin afin de prévenir les hémorragies secondaires (16).

Grossesse cervicale

Dans plusieurs séries de cas, la prise en charge par injection de MTX systémique ou in situ a montré son efficacité si les critères suivants étaient réunis : terme inférieur à 9 SA ; HCG < 100 000 UI/L ; absence d'ACF et longueur crânio-caudale inférieure à 10mm. Le taux de succès est alors compris entre 60% et 90% (14, 27, 40, 118-123) . L'injection in situ concomitante de MTX et de KCl en cas d'ACF montre un taux de réussite de 87%. La prise en charge chirurgicale comporte un risque hémorragique important avec un risque d'hystérectomie d'hémostase évalué à 40% après une aspiration (124). Elle est donc contre-indiquée en cas de désir de grossesse ultérieure, et tout traitement d'une GC doit se faire dans un centre expert pouvant intervenir en cas d'hémorragie, notamment par tamponnement par une sonde de Foley gonflée à 30mL placée en intra cervical, injection intra cervicale de vasopressine ou de prostaglandine, cerclage ou encore par EAU (104, 119, 123, 125-127). L'hystéroscopie résection après ligature coelioscopique des vaisseaux cervico-utérins est une option lourde mais intéressante en cas de contre-indication aux méthodes médicamenteuses (128, 129).

Grossesse ovarienne

Ces GENT étant rares, il n'existe que des case report ou séries de cas de faible effectif dans la littérature. Les traitement médicaux conservateurs sont probablement moins agressifs pour la fertilité ultérieure. Plusieurs séries de cas retrouvent une efficacité de 100% pour l'injection de MTX systémique ou in situ (130-132). Le traitement traditionnel des GO est néanmoins chirurgical avec réalisation d'une ovariectomie homolatérale. Cependant, afin de préserver la fertilité, des techniques chirurgicales conservatrices par voie coelioscopique avec kystectomie, résection cunéiforme ou énucléation de la GO se sont développées et sont à privilégier (30, 133).

Grossesse hétérotopique

La prise en charge dépend du souhait de poursuivre la grossesse intra-utérine, et de la localisation de la grossesse ectopique. Si le couple souhaite conserver la grossesse intra-utérine, le MTX est contre-indiqué. On utilise alors le sérum glucosé ou le KCl en injection in situ. Le taux de succès semble très bon selon les case report, mais ils rapportent régulièrement une naissance prématurée pour la grossesse intra-utérine

évolutive (70, 134-143). La prise en charge chirurgicale semble risquée et peut mettre en péril la poursuite de la grossesse intra-utérine. Pour les grossesses hétérotopiques interstitielles, l'injection in situ de KCl ou de G30 après aspiration mécanique du contenu du sac gestationnel est souvent un succès (69, 134, 137, 144). Pour les patientes avec une GCC, l'injection de KCl suivie d'une aspiration échoguidée semble également être efficace. La littérature fait part d'un cas de résection coelioscopique et d'un cas de résection par hystéroscopie avec succès (112, 138, 140, 143, 145, 146). En cas de grossesse hétérotopique cervicale, le risque de fausse couche spontanée pour la grossesse intra-utérine semble plus élevé. De façon générale, le taux de naissances vivantes après prise en charge conservatrice d'une grossesse hétérotopique est évalué à 80% (135, 139, 147).

2. Étude originale

a. Population étudiée

Caractéristiques épidémiologiques des patientes

Durant la période d'étude, 76 GENT ont été diagnostiquées au centres hospitalo-universitaires (CHU) de Rennes et de Poissy et à la clinique mutualiste de La Sagesse à Rennes. Douze patientes ont été exclues (une grossesse abdominale et 11 patientes traitées chirurgicalement en première intention).

Soixante-quatre ont donc été finalement incluses.

Parmi elles, 37 (57,8%) patientes présentaient une GI, 23 (35,9%) patientes avaient une GCC, 2 (3,1%) une GC et 2 (3,1%) patientes présentaient une GO (Figure 4 : Diagramme de flux). Le délai médian de suivi était de 41 mois.

L'âge médian était de 32 ans (22-45). L'IMC médian était de 25,9kg/m² (16,7-39,5). Trente et une (48.4%) patientes avaient un antécédent de chirurgie pelvienne, 31 (48.4%) avaient un utérus cicatriciel et 18 (28,1%) patientes avaient un antécédent de GE. Treize (20,3%) patientes étaient infertiles et suivies dans un centre de PMA.

L'âge gestationnel médian lors du diagnostic de la GENT était de 6,4 SA (4-12).

Symptomatologie clinique

La symptomatologie la plus fréquente était l'association de métrorragies et de douleurs pelviennes (22 (34,4%) patientes). Une (1,6%) patiente présentait également une hypotension artérielle répondant favorablement à un remplissage vasculaire. Quatorze (21,9%) patientes étaient asymptomatiques et les GENT ont été diagnostiquée en échographie de datation ou dans le cadre d'une grossesse induite par PMA.

Bilan biologique

Au moment du diagnostic, le taux médian d'HCG était de 6089 UI/L (56 - 109740 UI/L) et le taux médian de progestéronémie était de 13,7ng/mL (0,8-46,9).

Imagerie diagnostique

Toutes les patientes ont bénéficié d'une échographie pelvienne par voie endo-vaginale. La médiane du plus grand diamètre du SG était de 22 millimètres (2-66). Un embryon était visualisé pour 31 (48,4 %) grossesses et la longueur crânio-caudale était de 6,6 mm en moyenne. Pour 25 (42.4%) patientes, l'embryon présentait une

ACF. Sept (10.9%) patientes ont bénéficié d'une IRM comme examen d'imagerie de seconde ligne qui confirmait la GENT et une patiente (1,6%) ayant une GO a eu une coelioscopie exploratrice afin d'affirmer le diagnostic.

Le tableau 1 rapporte les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques des GENT.

b. Prise en charge des GENT

Parmi ces 64 patientes ayant une GENT, 6 (9,4%) ont été prises en charge initialement par une attitude expectative, 24 (37,5%) par injection systémique de MTX, 28 (43,8%) par injection de MTX in situ, 3 (4,7%) par injection combinée systémique et in situ de MTX, 2 (8,3%) par misoprostol per os, et 1 (1,6%) par injection in situ de sérum glucosé hyperosmolaire.

Le taux de succès final de la prise en charge conservatrice était de 85,9 %. Le délai moyen de négativation des HCG était de 52 jours et le délai de normalisation de l'échographie pelvienne de 3,3 mois.

Prise en charge expectative

Six patientes (9,4%) ont été prises en charge par expectative dont une (16,7%) GI et 5 (83,3%) GCC.

Le taux de succès final (sans chirurgie) était de 83,3% (5/6). Une patiente (16,7%) ayant une GCC a été opérée secondairement (aspiration échoguidée). Le délai moyen de négativation de l'HCG était de 62 jours, et le délai nécessaire pour obtenir une décroissance de 15% des HCG était de 12 jours. L'échographie pelvienne se normalisait en moyenne à 4,5 mois.

Le taux de succès initial était de 50% (3/6). Parmi les patientes ayant eu un échec de prise en charge initiale, deux (33,3%) patientes ont eu une injection in situ de MTX qui a été efficace et une patiente (16,7%) a donc été opérée.

Prise en charge par injection systémique de MTX

Vingt-quatre (37,5%) patientes ont eu une injection systémique de MTX, dont 14 ayant une GI (58,3%), 6 une GCC (25%), 2 une GC (8,3%) et 2 une GO (8,3%).

Le succès final était de de 83,3% (78,6% pour les GI, 100% pour les GCC, 100% pour les GC, 50% pour les GO). Quatre (4/24, 16,7%) patientes ont eu une prise en charge

chirurgicale secondaire (coelioscopie avec résection cornuale pour une GI et cornuostomie pour 2 GI et annexectomie par laparotomie transversale pour une GO). Le délai moyen de négativation du taux d'HCG était de 42 jours. Le délai moyen de décroissance d'au moins 15% des HCG était de 13 jours. En imagerie pelvienne, on obtenait en moyenne une normalisation à 2,7 mois.

Un succès initial a été observé pour 10 patientes (41,7%). Cela concernait 4 GI, 4 GCC, 1 GC et 1 GO soit des taux de succès initiaux respectivement de 28,6%, 66,7%, 50% et 50%. Pour les 14 (58,3%) patientes en échec de prise en charge initiale, 2 (8,3%) patientes ont eu une injection supplémentaire de MTX systémique, 7 (29,2%) patientes ont reçu en plus une injection in situ de MTX et une (4,2%) patiente a eu du misoprostol.

Prise en charge par injection in situ de MTX

Vingt-huit patientes (43,8%) ont eu une prise en charge initiale par injection de MTX in situ dont 18 GI (64,3%) et 10 GCC (35,7%). Le succès final (sans chirurgie) était de 89,3% (respectivement de 94,4% et 80% pour les GI et les GCC). Les injections ont été effectuées par voie coelioscopique pour 11 patientes (39,3%) et par voie vaginale échoguidée pour les 17 restantes (60,7%).

Trois (10,7%) patientes ayant 1 GI et 2 GCC ont été opérées secondairement (Une GI a dû être réséquée par voie coelioscopique, une rétention sur une GCC a été traitée par hystéroscopie opératoire et une GCC a bénéficié d'une aspiration). Le temps de négativation des HCG était de 57 jours en moyenne et le délai moyen de décroissance d'au moins 15% des HCG était de 12 jours. Pour obtenir une disparition en imagerie de la GENT, le délai médian était de 3,5 mois.

Le succès initial (sans traitement additionnel) a été obtenu pour 18 (64,3%) patientes, dont 13 (72,2%) GI et 5 (50%) GCC. Parmi les patientes ayant un échec initial : 7 (25%) patientes ont eu une injection de MTX supplémentaire, systémique ou in situ.

Prise en charge par injection combinée systémique et in situ de MTX

Trois (4,7%) patientes ont bénéficié d'un traitement combiné par injections in situ et systémique de MTX dont 2 GI (66,7%) et 1 GCC (33,3%).

Les succès initial et final étaient de 100% avec un temps de négativation des HCG de 70 jours en moyenne et un délai moyen pour obtenir une diminution des HCG de 15%

de 9 jours. On notait une disparition de la visualisation de la GENT en imagerie pelvienne après un délai de 5 mois en moyenne.

Prise en charge par misoprostol per os

Deux patientes (3,1%) ont reçu du misoprostol per os, dont 1 GI (50%) et 1 GCC (50%). Le taux de succès final (sans chirurgie) était de 50%. La patiente ayant une GCC a été opérée secondairement par aspiration pour métrorragies importantes. Le délai de négativation des HCG était 42 jours et la décroissance d'au moins 15% des HCG est survenue au 14^e jour. La disparition de la GENT en imagerie pelvienne a nécessité un délai de 2 mois.

Cependant, ce traitement n'a pas été efficace lorsqu'il a été utilisé seul. Le taux de succès initial (sans traitement complémentaire) était de 0%. La patiente ayant une GI (50%) a bénéficié secondairement d'une injection IM de MTX qui a été efficace.

Prise en charge par injection in situ de sérum glucosé

Une (1,6%) patiente présentait une GI et a été prise en charge par injection in situ de sérum glucosé hyperosmolaire au cours d'une coelioscopie. Elle n'a pas nécessité de traitement additionnel, le taux de succès initial et final étant donc de 100%. La négativation des HCG a pris 28 jours, et 7 jours ont été nécessaires pour obtenir une réduction de 15%. Trois mois ont été nécessaires pour observer une normalisation de l'imagerie pelvienne.

L'ensemble de ces données sont résumées dans les tableaux 2 et 3.

c. Recherche de facteurs prédictifs de succès thérapeutique final

Aucun facteur prédictif de réussite du traitement n'a été mis en évidence de façon significative. Lorsque l'IMC est inférieur à 25kg/m², il semble exister une tendance à une meilleure efficacité du traitement (OR=4,45, IC 95% (0,9-22,35), p=0,06). L'ensemble des données relatives à la recherche de facteurs prédictifs sont reprises dans le tableau 4.

d. Comparaison des prises en charge par MTX systémique et in situ

Cinquante-deux (81,3%) patientes ont été traitées par MTX en première intention. Vingt-quatre (37,5%) patientes ont eu une injection systémique. Dans ce groupe, le terme diagnostic médian était de 6 SA (4-11), le taux d'HCG médian était de 3732 UI/L (54-36024) et il existait un embryon avec une activité cardiaque fœtale pour 3 (12,5%) patientes.

Vingt-huit (43,1%) patientes ont bénéficié d'une injection in situ. Le terme médian était de 6,75 SA (4-12), le taux d'HCG médian était de 24 489 UI/L (1889-85364) et 19 (67,9%) patientes présentaient une grossesse avec embryon avec une activité cardiaque fœtale.

Les patientes ayant reçu une injection de MTX in situ avaient un taux d'HCG initial statistiquement plus élevé que celles ayant reçu une injection systémique ($p < 0,05$). Elles avaient aussi plus fréquemment un embryon avec activité cardiaque ($p < 0,05$).

Il n'y avait pas de différence significative de localisation de grossesse entre les deux groupes.

Un succès initial (sans intervention additionnelle) était retrouvé pour 10 (41,7%) patientes avec le MTX systémique et 18 (64,3%) pour l'injection de MTX in situ sans différence statistiquement significative ($p = 0,1$). Le délai médian de négativation des HCG était significativement plus élevé après injection de MTX in situ (médiane de 52,5 jours (28-98)) qu'après injection systémique (médiane de 31,5 jours (21-84)) ($p < 0,05$). Le succès initial était significativement plus élevé pour les GI traitée par MTX in situ que par MTX IM ($p = 0,03$)

Ces résultats sont résumés dans le tableau 5 et la figure 5.

e. Gestion des échecs du traitement médical conservateur et complications.

Échec de prise en charge médicale : recours à la chirurgie

Au total, 9 patientes (14,1%) ont présenté un échec final de la prise en charge médicale. Il a alors été réalisé 3 aspirations, 3 cornuotomies et une cornuectomie par voie coelioscopique, une annexectomie pour GO rompue par laparotomie et une hystéroscopie. Une des aspirations s'est compliquée d'une rupture utérine per opératoire sur la cicatrice de césarienne nécessitant une réfection de l'hystérotomie par laparotomie transversale, et une autre a provoqué des métrorragies abondantes

nécessitant un tamponnement intra-cervical par une sonde de Foley qui a dû être laissée en place pendant plusieurs heures.

L'indication chirurgicale était la rupture de la GENT et utérine pour 5 (5/9, 55%) d'entre elles. Trois (une GO et 2 GI) sont survenues lors du suivi après injection systémique de MTX, une autre (GI), dans les suites immédiates de l'injection in situ de MTX par coelioscopie et la dernière (GCC) au décours d'un traitement par misoprostol.

Pour 3 (3/9, 33%) patientes ayant une GCC, la chirurgie a été réalisée pour rétention trophoblastique : une après une attitude expectative (prise en charge par aspiration), deux après injection de MTX in situ (prises en charge par résection hystéroscopique pour l'une et par aspiration pour l'autre).

Pour une (1/9, 11,1%) patiente ayant une GI, l'indication chirurgicale a été retenue en raison de l'évolutivité de la grossesse malgré le traitement médicamenteux (injection systémique de MTX), et a consisté en une coelioscopie par résection cornuale.

Dans cette série, aucune hystérectomie d'hémostase n'a dû être réalisée.

Métrorragies

Huit (12,5%) patientes (5 GCC et 3 GI) ont présenté des métrorragies abondantes au cours du suivi dont une GCC (12,5%) après attitude expectative, 3 (37,5%) après MTX systémique (une GCC et 2 GI), 2 (25,0%) (une GCC et une GI) après MTX in situ, 1 GCC (12,5%) après injection combinée de MTX, et 1 GCC (12,5%) après misoprostol. Concernant l'étiologie de ces métrorragies, il s'agissait pour cinq d'entre elles (62,5%) de la rupture de la GENT, dont la prise en charge a été chirurgicale. Pour une autre (12,5%) ayant une GCC initialement prise en charge par injections combinées de MTX, il s'agissait d'une malformation artério-veineuse utérine dont le diagnostic a été fait à distance. Elle a été secondairement traitée par embolisation des artères utérines. Une rétention trophoblastique était responsable des saignements pour une (12,5%) autre patiente, qui a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale par aspiration. Enfin, la cause n'a pas été retrouvée pour une (12,5%) patiente, et les métrorragies ont cédé spontanément.

Quatre (6,3%) patientes ont dû être transfusées.

Rétention trophoblastique

Quatre patientes (6,3%) ont présenté une rétention trophoblastique (3 GCC et une GI). L'une a été responsable de métrorragies abondantes, les autres étaient peu symptomatiques et ont été diagnostiquées lors du suivi.

Le traitement a été chirurgical pour trois d'entre elles, comme décrit ci-dessus.

Le traitement a été médicamenteux pour la dernière avec utilisation de misoprostol. Il s'agissait d'une GI initialement traitée par MTX systémique.

Toxicité du MTX

Toutes les patientes incluses avaient un bilan pré-thérapeutique normal, défini par l'absence d'anomalie de la formule sanguine, de la fonction rénale et du bilan hépatique. Au total, 58 (90,6%) patientes ont été traitées par MTX, que ce soit par voie systémique, in situ ou combinée, en traitement initial ou additionnel. Parmi elles, deux (3,5%) patientes ont eu des effets indésirables. Pour l'une d'elles, traitée par injection combinée, il s'agissait d'une cytolyse hépatique associée à une aphtose buccale. La seconde a présenté, après injection in situ, une cytolyse hépatique. Une simple surveillance du bilan hépatique a été réalisée dans les deux cas, et celui-ci s'est spontanément normalisé.

Autres complications

Une (1,6%) patiente avec une GCC a présenté une rétention aiguë d'urines à J1 de l'injection in situ de MTX par voie vaginale, avec reprise spontanée des mictions le lendemain.

f. Pronostic obstétrical

Vingt-quatre patientes (37,5%) ont eu 32 grossesses ultérieures dont 20 naissances vivantes. Le délai médian de survenue de grossesse était de 24 (6-72) mois après prise en charge de la GENT. Parmi les grossesses, 17 (53,1%) sont survenues après une GI, 13 après GCC (22,3%) et 2 après GC (6,3%). On note 7 fausses couches spontanées (21,9%), 3 (9,4%) récidives de GE (GENT ou GET) et 1 (3,1%) IVG.

Concernant la voie d'accouchement, 10 (50,0%) patientes ont eu un accouchement par les voies naturelles et 9 (45,0%) une césarienne, dont 7 étaient programmées. Pour une des patientes, la grossesse a été menée à terme mais le mode d'accouchement n'était pas spécifié dans le dossier médical.

Le poids médian des nouveau-nés était de 2912,5 grammes (2190-4025). Une patiente (5%) a eu une délivrance artificielle pour une hémorragie du post-partum.

Aucune complication néonatale n'a été retrouvée, en dehors du fait que cinq (25,0%) nouveaux nés présentaient un petit poids pour l'âge gestationnel.

Parmi les 13 patientes infertiles et suivies en PMA à l'inclusion, la prise en charge de la GENT a été suivie ultérieurement d'une grossesse induite pour deux (15,4%) d'entre elles, avec une récurrence de GI et une naissance vivante.

Les résultats du devenir obstétrical des patientes sont repris dans le tableau 6.

Discussion

Notre étude démontre que la prise en charge médicale conservatrice des GENT paucisymptomatiques est efficace et sûre. Le délai moyen de diminution du taux d'HCG de 15% est de 11 jours. De plus, aucune différence d'efficacité entre l'injection de MTX IM et IS n'a été retrouvée mais la négativation des HCG semble être plus rapide après injection IM qu'IS. Cependant, les deux groupes n'étaient pas comparables pour le terme de grossesse au moment de la prise en charge et malgré des grossesses plus avancées dans le groupe MTX IS, le succès initial (sans traitement additionnel) était significativement plus élevé pour les grossesses interstitielles traitées par MTX IS.

L'incidence des GENT est en nette augmentation du fait de l'élévation du nombre de césariennes, du nombre de grossesses induites par PMA et de l'amélioration des performances diagnostiques de l'échographie pelvienne. Cette dernière permet maintenant un diagnostic des GENT à un terme plus précoce pour des patientes paucisymptomatiques qui pourraient bénéficier d'un traitement médical en première intention. En effet, même s'il est conservateur, le traitement chirurgical semble plus morbide et pourrait être délétère pour la fertilité ultérieure. Cependant, aucune recommandation n'existe quant à la prise en charge médicale des GENT.

Le principal point fort de notre étude est son large effectif. Il s'agit d'une série de 64 cas de GENT prises en charge médicalement, ce qui constitue l'une des plus grandes séries existantes à notre connaissance dans la littérature. De plus, son caractère multicentrique et la taille différente des centres hospitaliers dans lesquels elle a été menée a permis d'analyser les pratiques adoptées dans des centres de référence mais aussi dans des hôpitaux de plus petite taille.

Par ailleurs, notre critère de jugement principal était le succès final, qui correspond à la négativation des HCG et la normalisation de l'imagerie sans recours à la chirurgie avec l'ajout possible de traitement médicaux additionnels. En effet, de façon comparable à ce qui est fait pour les GET, il n'est pas rare qu'il faille plusieurs lignes de traitement pour obtenir le succès de la prise en charge médicale. Ce choix est donc pragmatique car le but de ces prises en charge en pratique courante est d'éviter une chirurgie en urgence associée à une morbi-mortalité augmentée et un risque de

dégradation de la fertilité. Nous avons ainsi choisi d'évaluer toutes les prises en charge médicales proposées par les trois centres.

Concernant la prévalence des GENT, nous avons rapporté 76 cas de GENT (dont 64 ont été incluses dans notre étude) sur les trois centres, qui effectuent 11 630 accouchements par an. Les GI (57,8% de notre population) et les GCC (35,9%) étaient les deux localisations majoritaires, ce qui est comparable aux données de la littérature (1, 7).

Le taux de succès final de l'ensemble des traitements médicaux conservateurs (sans recours à la chirurgie) était de 85,9%, le taux de succès initial (sans traitement additionnel) était de 54,7%. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature (17, 74, 97) puisqu'en effet, le taux de recours à la chirurgie que nous avons retrouvé (14,1%) est similaire à celui d'autres études, à savoir entre 10% et 25% des cas après prise en charge par MTX systémique (79). Aucune hystérectomie n'a été nécessaire dans notre série, alors qu'elle l'est parfois dans la littérature (13, 17).

Concernant l'injection de MTX systémique, le taux de succès initial a été de 41,7%, ce qui est plus faible que les taux habituels. Cependant, les études évaluent le plus souvent l'efficacité d'injections multiples de MTX à des doses variables, rendant la comparaison difficile. Le taux de succès est alors compris entre 66% et 100%, ce qui est similaire à notre taux de succès final de 83,3% (74, 78, 148).

Pour le MTX in situ, le taux de succès initial était de 64,3% et son taux de succès final de 89,3%. Ce qui est comparable à ceux de la littérature, compris entre 70% et 100% (14, 74, 97, 120, 149). On note que dans les différentes séries de cas, il est souvent réalisé une injection concomitante de chlorure de potassium in situ en cas d'activité cardiaque fœtale avant l'injection de MTX in situ, ce qui n'a pas été réalisé dans notre étude.

L'injection de MTX combinée a été très efficace dans notre étude mais il est difficile de dire si l'imputabilité du succès est inhérente à l'une ou l'autre des modalités d'injection ou à leur association. Elle est peu évaluée mais semblerait augmenter le taux de succès par rapport à l'injection systémique de MTX seule (76). En termes de délais de

négativation des HCG et de l'imagerie, elle ne semble pas avoir de bénéfice puisqu'ils sont similaires aux autres thérapeutiques avec un risque de toxicité du MTX possiblement plus fréquent. En effet, des effets secondaires transitoires du MTX ont été observés pour deux (3,1%) patientes, traitées par voie in situ pour l'une et combinée pour l'autre. Dans la littérature, ces effets secondaires surviennent généralement après des injections multiples (la toxicité du MTX est dose-dépendante) et sont plus fréquents par voie systémique (16, 101).

Concernant l'injection in situ de sérum glucosé, elle a été efficace pour la seule patiente qui en a bénéficié, avec une durée de négativation des HCG de 28 jours. Cette molécule a été choisie en urgence pendant une coelioscopie réalisée pour défense péritonéale et épanchement dans le cul de sac de Douglas, pour des raisons pratiques, puisque le MTX nécessite une préparation qui n'est pas toujours possible sur les horaires de nuit. Ces résultats ne peuvent cependant pas être extrapolés à partir d'un seul cas. Il existe peu de données dans la littérature et cette molécule est surtout utilisée en cas de grossesse hétérotopique avec conservation de la grossesse intra-utérine où le MTX est alors contre-indiqué (70).

Le misoprostol est une molécule peu utilisée pour les GENT. En effet, dans notre série, il n'a jamais été suffisant pour permettre le succès de la prise en charge. Son principal effet indésirable est la survenue de saignements importants, ce qui a été le cas pour une des patientes de notre étude qui a nécessité une chirurgie par aspiration avec tamponnement intra cervical per opératoire pour hémorragie. En effet, en cas de métrorragies abondantes, le geste opératoire le plus souvent réalisé est une aspiration. Or, on sait qu'elle présente un risque important de perforation utérine et de saignement per opératoire à cause de la présence de vaisseaux accretas de ces GENT (52, 113, 116). Ainsi, l'administration de misoprostol ne semble pas être la thérapeutique à proposer en première intention.

En pratique courante, c'est donc la question du choix entre l'injection de MTX systémique ou in situ qui se pose et reste ouverte. L'injection in situ nécessite un geste au bloc opératoire souvent réalisé sous anesthésie générale. De plus, il existe un risque théorique de saignements per ou post opératoire au niveau du site d'injection.

Cette complication a concerné une (3,6%) patiente. Néanmoins, le taux de succès initial (sans traitement additionnel) était plus élevé pour le MTX in situ que pour le MTX systémique, de façon non significative (64,3% versus 41,7%, $p=0,1$). Par contre, la négativation des HCG était obtenue plus précocement après injection IM qu'in situ (31,5 versus 52,5 jours, $p=0,004$). Ces résultats divergent de ceux de la littérature : Uludag et al. retrouvaient dans leur étude des durées de négativation biologique plus courtes pour le groupe MTX in situ (101). Cette discordance peut s'expliquer par le fait que les grossesses étaient statistiquement plus avancées (terme de grossesse et taux d'HCG plus élevés) dans le groupe des patientes ayant reçu l'injection par voie in situ, amenant ainsi un biais de confusion. Ces éléments ne permettent donc pas de déterminer quelle est la meilleure voie d'administration du MTX, ce que des études prospectives randomisées devraient permettre d'étudier.

Ce biais pourrait être expliqué par une différence de stratégie thérapeutique adoptée par l'équipe d'accueil gynécologique qui choisirait la voie d'administration du MTX en fonction de l'âge gestationnel des GENT. La nécessité d'avoir une certitude diagnostique et la présence d'une lésion cible évidente (un embryon avec une activité cardiaque) pour l'injection in situ expliquerait qu'au plus l'âge gestationnel est élevé, au plus on proposerait une prise en charge par injection in situ.

Par ailleurs, le taux de succès initial obtenu après injection de MTX in situ est supérieur de façon significative ($p=0,03$) à celui obtenu après MTX systémique pour la prise en charge des GI. Cette différence n'a pas été retrouvée pour les GCC. Ceci pourrait peut-être en lien avec la vascularisation des GENT selon leur localisation : la GCC pourrait avoir une vascularisation plus importante avec l'existence de vaisseaux accretas rendant le traitement par injection de MTX systémique aussi efficace que l'in situ. Alors que les GI qui sont souvent entourées d'un myomètre un peu plus épais et ont une vascularisation possiblement moins importante, sont traitées de façon plus efficace par l'injection in situ (74, 78, 148). Cependant, à notre connaissance, aucune autre étude n'a retrouvé cette différence.

Aucun facteur prédictif de succès n'a pu être mis en évidence, mais il semblerait qu'un IMC supérieur à 25kg/m^2 soit un facteur de risque d'échec de traitement médical conservateur ($\text{OR}=4,45$, IC 95% (0,9-22,35), $p=0,06$). Aucun critère clinique, biologique ou échographique de la grossesse n'a été prédictif d'une meilleure

efficacité, alors que certaines études avaient établi des valeurs maximales d'HCG en dessous desquelles le MTX avait une plus grande efficacité. En effet, dans des séries étudiant le traitement des GCC par MTX systémique, un taux d'HCG inférieur à 12 000 UI/L et l'absence d'ACF étaient des facteurs prédictifs d'efficacité (95, 96). Pour l'injection de MTX in situ, un taux d'HCG inférieur à 100 000 UI/L était associé à un plus grand succès (97-100).

Pour les GET, il est recommandé de réaliser une injection supplémentaire de MTX au 7^e jour en cas de décroissance des HCG inférieure à 15% (16). Dans notre étude, ce délai moyen était de 11 jours, y compris pour les patientes n'ayant pas eu de traitement additionnel. Ce résultat pourrait nous inciter à retarder la décision de traitement adjuvant basée sur la décroissance des HCG. C'est ce qu'évoquent certains auteurs, qui expliquent ce retard de décroissance par une exacerbation initiale du taux de HCG, en lien avec la lyse cytotoxique du trophoblaste, secondaire à la rupture mécanique du sac de grossesse (140, 150).

La préservation de la fertilité est un enjeu majeur de ces prises en charge. Vingt-quatre patientes (37,5%) ont pu avoir des grossesses ultérieures dont 20 ont pu être menées à terme. Les données de la littérature sur les grossesses après prise en charge de GENT sont limitées mais semblent rassurantes, le taux de grossesses ultérieures se situant entre 30% et 44% selon les séries, avec des grossesses menées à terme dans 42% à 100% des cas (49, 151). Deux patientes (3,1%) de notre échantillon ont présenté une récurrence de GENT, il s'agissait de 2 GI qui ont récidivé sous la même forme. Dans la littérature, ce taux de récurrences semble plus important pour les GCC : il est de 11% selon une revue de Maymon et al (151).

Malgré nos résultats, notre étude présente plusieurs limites. Nos résultats concernant le taux de succès final ne permettent pas d'évaluer l'efficacité individuelle de chaque type de traitement. En effet, nous avons défini le succès final par la négativation des HCG sans intervention chirurgicale, indépendamment des traitements médicaux additionnels mis en place. Comme expliqué précédemment, ce choix était pragmatique et c'est pourquoi nous avons évalué le succès initial comme critère de jugement secondaire.

De plus, il s'agit d'une étude rétrospective avec un risque de biais tels que des pertes d'informations et de pertues de vue, notamment en ce qui concerne l'avenir obstétrical des patientes. Néanmoins les principales informations concernant la prise en charge des GENT ont pu être recueillies sans pertes dans les dossiers médicaux.

Enfin, le caractère multicentrique entraîne nécessairement une hétérogénéité des prises en charge, celles-ci n'étant pas codifiées par des recommandations. Le choix du traitement initial, le recours à un traitement additionnel ainsi que ses modalités peuvent donc subir l'influence d'un effet-centre. Toutefois, le caractère multicentrique a permis d'augmenter la taille de la série afin d'obtenir des données plus interprétables.

Conclusion

Notre étude montre que la prise en charge médicale conservatrice des GENT paucisymptomatiques est efficace et sûre, avec un risque faible de recours secondaire à la chirurgie. Le délai moyen de diminution des HCG de 15% est de 11 jours. Elles permettent ainsi de préserver l'intégrité de l'appareil génital féminin, et les données sur les grossesses ultérieures sont rassurantes. Nous n'avons pas mis en évidence de différence d'efficacité entre l'injection IM ou IS de MTX. Cependant, les deux groupes n'étaient pas comparables pour le terme de grossesse au moment de la prise en charge. Seules des études prospectives randomisées permettront d'évaluer l'efficacité de ces deux traitements afin de pouvoir émettre des recommandations pour la prise en charge des GENT.

Imprimé n° 4

UNIVERSITÉ DE
RENNES I
Scolarité médecine 3^{ème} cycle
2 avenue Professeur Léon Bernard
35043 RENNES Cedex

FACULTE DE MEDECINE

NOM et Prénom : DELPLANQUE Sophie

TITRE DE LA THESE d'EXERCICE

(Ce document sera à insérer dans les thèses définitives)

Titre : Efficacité de la prise en charge médicale conservatrice des grossesses ectopiques non tubaires : étude multicentrique.

Rennes, le

22/08/2019


Le Directeur de thèse

Rennes, le 26-08-2019

Pr Vincent LAVOUE
Chef de service de Gynécologie
CHU RENNES - Hôpital Sud
N° RPPS 1000 4088550



Le Président de jury

Vu et permis d'imprimer

Rennes, le

30 AOUT 2019

**Le Président de l'Université
de Rennes I**

UNIVERSITÉ DE
RENNES I


D. ALIS

Références

1. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2009;361(4):379-87.
2. Filhastre M, Dechaud H, Lesnik A, Taourel P. Interstitial pregnancy: role of MRI. *European radiology*. 2005;15(1):93-5.
3. Hunt SP, Talmor A, Vollenhoven B. Management of non-tubal ectopic pregnancies at a large tertiary hospital. *Reproductive biomedicine online*. 2016;33(1):79-84.
4. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Magnetic resonance imaging in tubal and non-tubal ectopic pregnancy. *European journal of radiology*. 2017;93:76-89.
5. Fernandez H, De Ziegler D, Bourget P, Feltain P, Frydman R. The place of methotrexate in the management of interstitial pregnancy. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1991;6(2):302-6.
6. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2002;17(12):3224-30.
7. Chow WH, Daling JR, Cates W, Jr., Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiologic reviews*. 1987;9:70-94.
8. Dolinko AV, Vrees RA, Frishman GN. Nontubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2017.
9. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertility research and practice*. 2015;1:15.
10. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 1996;65(6):1093-9.
11. Dreyfus M. Maternal mortality in France: Report from the French confidential enquiry into maternal deaths, 2010-2012." There have been great advances... but keep on going!". *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*. 2017;45(12S):S1.
12. Parker VL, Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;294(1):19-27.
13. Petersen KB, Hoffmann E, Larsen CR, Nielsen HS. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertility and sterility*. 2016;105(4):958-67.
14. Verma U, English D, Brookfield K. Conservative management of nontubal ectopic pregnancies. *Fertility and sterility*. 2011;96(6):1391-5. e1.
15. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(6):1479-85.
16. 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*. 2016;205:105-9.
17. Ramkrishna J, Kan GR, Reidy KL, Ang WC, Palma-Dias R. Comparison of management regimens following ultrasound diagnosis of nontubal ectopic pregnancies: a retrospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017.
18. Arleo EK, DeFilippis EM. Cornual, interstitial, and angular pregnancies: clarifying the terms and a review of the literature. *Clinical imaging*. 2014;38(6):763-70.
19. Mayank Madhra MO, Andrew W Horne. Ectopic pregnancy. *OBSTETRICS, GYNAECOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE*. 2017;27:8:245-50.
20. Shen L, Fu J, Huang W, Zhu H, Wang Q, Yang S, et al. Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. *The Cochrane Library*. 2014.
21. Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(3):253-63.

22. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;21(3):220-7.
23. Rizk B, Holliday CP, Abuzeid M. Challenges in the diagnosis and management of interstitial and cornual ectopic pregnancies. *Middle East Fertility Society Journal*. 2013;18(4):235-40.
24. Jansen R, Elliott PM. Angular intrauterine pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1981;58(2):167-75.
25. Mavrelou D, Sawyer E, Helmy S, Holland T, Ben-Nagi J, Jurkovic D. Ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy in the non-communicating horn of a unicornuate uterus (cornual pregnancy). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2007;30(5):765-70.
26. Lin EP, Bhatt S, Dogra VS. Diagnostic clues to ectopic pregnancy. *Radiographics*. 2008;28(6):1661-71.
27. Cerveira I, Costa C, Santos F, Santos L, Cabral F. Cervical ectopic pregnancy successfully treated with local methotrexate injection. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):2005.e7-.e10.
28. Hosni MM, Herath RP, Mumtaz R. Diagnostic and therapeutic dilemmas of cervical ectopic pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2014;69(5):261-76.
29. Sergent F, Mauger-Tinlot F, Gravier A, Verspyck E, Marpeau L. [Ovarian pregnancies: revaluation of diagnostic criteria]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2002;31(8):741-6.
30. Seo MR, Choi JS, Bae J, Lee WM, Eom JM, Lee E, et al. Preoperative diagnostic clues to ovarian pregnancy: retrospective chart review of women with ovarian and tubal pregnancy. *Obstetrics & gynecology science*. 2017;60(5):462-8.
31. Condous G, Thomas J, Okaro E, Bourne T. Placental site trophoblastic tumor masquerading as an ovarian ectopic pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2003;21(5):504-6.
32. Lockhat F, Corr P, Ramphal S, Moodley J. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of extra-uterine abdominal pregnancy. *Clinical radiology*. 2006;61(3):264-9.
33. Poole A, Haas D, Magann EF. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2012;74(4):249-60.
34. Barrenetxea G, Barinaga-Rementería L, Lopez de Larruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertility and sterility*. 2007;87(2):417.e9-15.
35. van Mello NM, Mol F, Ankum WM, Mol BW, van der Veen F, Hajenius PJ. Ectopic pregnancy: how the diagnostic and therapeutic management has changed. *Fertility and sterility*. 2012;98(5):1066-73.
36. van Mello NM, Zietse CS, Mol F, Zwart JJ, van Roosmalen J, Bloemenkamp KW, et al. Severe maternal morbidity in ectopic pregnancy is not associated with maternal factors but may be associated with quality of care. *Fertility and sterility*. 2012;97(3):623-9.
37. 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 and childbirth*. 2015;15:187.
38. Li C, Meng CX, Zhao WH, Lu HQ, Shi W, Zhang J. Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy: a case-control study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;181:176-82.
39. A multinational case-control study of ectopic pregnancy. The World Health Organization's Special Programme of Research, Development and Research Training in Human

Reproduction: Task Force on Intrauterine Devices for Fertility Regulation. *Clinical reproduction and fertility*. 1985;3(2):131-43.

40. Junior JE, Musiello RB, Araujo Junior E, Souza E, Fava JL, Guerzet EA, et al. Conservative management of cervical pregnancy with embryonic heart activity by ultrasound-guided local injection: an eight case series. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2014;27(13):1378-81.

41. Graesslin O, Dedecker Jr F, Quereux C, Gabriel R. Conservative treatment of ectopic pregnancy in a cesarean scar. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(4):869-71.

42. Shufaro Y, Nadjari M. Implantation of a gestational sac in a cesarean section scar. *Fertility and sterility*. 2001;75(6):1217.

43. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1999;72(2):207-15.

44. Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt S, Lindsay D. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology*. 1993;189(1):83-7.

45. Frates MC, Laing FC. Sonographic evaluation of ectopic pregnancy: an update. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;165(2):251-9.

46. Chetty M, Elson J. Treating non-tubal ectopic pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009;23(4):529-38.

47. Chou MM, Tseng JJ, Yi YC, Chen WC, Ho ES. Diagnosis of an interstitial pregnancy with 4-dimensional volume contrast imaging. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(4):1551-3.

48. Deruelle P, Lucot JP, Lions C, Robert Y. Management of interstitial pregnancy using selective uterine artery embolization. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106(5 Pt 2):1165-7.

49. Nadi M, Richard C, Filipuzzi L, Bergogne L, Douvier S, Sagot P. [Interstitial, angular and cornual pregnancies: Diagnosis, treatment and subsequent fertility]. *Gynecologie, obstetrique, fertilite & senologie*. 2017;45(6):340-7.

50. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, Veit CR. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstetrics and gynecology*. 1992;79(6):1044-9.

51. Rizk B, Holliday CP, Owens S, Abuzeid M. Cervical and Cesarean scar ectopic pregnancies: Diagnosis and management. *Middle East Fertility Society Journal*. 2013;18(2):67-73.

52. Jurkovic D, Hacket E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1996;8(6):373-80.

53. Ghasemi Tehrani H, Hamoush Z, Ghasemi M, Hashemi L. Ovarian ectopic pregnancy: A rare case. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2014;12(4):281-4.

54. Bamberg C, Hinkson L, Dudenhausen JW, Bujak V, Kalache KD, Henrich W. Longitudinal transvaginal ultrasound evaluation of cesarean scar niche incidence and depth in the first two years after single- or double-layer uterotomy closure: a randomized controlled trial. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(12):1484-9.

55. Pavlova E, Gunev D, Diavolov V, Slavchev B. [Cesarean scar ectopic pregnancy: diagnosis with 2D, three-dimensional (3D) ultrasound and 3D power doppler of a case and review of the literature]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;52(6):43-52.

56. Shih JC. Cesarean scar pregnancy: diagnosis with three-dimensional (3D) ultrasound and 3D power Doppler. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;23(3):306-7.

57. Zahalkova L, Kacerovsky M. [Cesarean scar ectopic pregnancy]. *Ceska gynekologie*. 81(6):414-9.

58. Li Y, Gong L, Wu X, Gao H, Zheng H, Lan W. Randomized controlled trial of hysteroscopy or ultrasonography versus no guidance during D&C after uterine artery chemoembolization for cesarean scar pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2016;135(2):158-62.
59. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, Ramos J, Berg R, Kovács S. Cesarean Scar Pregnancies. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2015;34(4):601-10.
60. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, Tsymbal T, Pineda G, Arslan AA. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(1):44.e1-13.
61. Masselli G, Derme M, Piccioni MG, Spina V, Laghi F, Gualdi G, et al. To evaluate the feasibility of magnetic resonance imaging in predicting unusual site ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *European radiology*. 2018.
62. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(1):47-50.
63. Alalade AO, Smith FJE, Kendall CE, Odejinmi F. Evidence-based management of non-tubal ectopic pregnancies. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;37(8):982-91.
64. Misme H, Agostini A, Dubernard G, Tourette C. [Indications for methotrexate in gynecology outside the first-line treatment of ectopic tubal pregnancies]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2015;44(3):220-9.
65. Gomez Garcia MT, Ruiz Sanchez E, Aguaron Benitez G, Nogueira Garcia J, Callejon Rodriguez C, Gonzalez Merlo G. Caesarean scar ectopic pregnancy successfully treated with methotrexate and mifepristone. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;35(1):105-6.
66. Gomez Garcia MT, Aguaron Benitez G, Barbera Belda B, Callejon Rodriguez C, Gonzalez Merlo G. Medical therapy (methotrexate and mifepristone) alone or in combination with another type of therapy for the management of cervical or interstitial ectopic pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;165(1):77-81.
67. Rozenberg P, Chevret S, Camus E, de Tayrac R, Garbin O, de Poncheville L, et al. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2003;18(9):1802-8.
68. Debras E, Fernandez H, Pourcelot AG, Houllier M, Capmas P. [Medical management of interstitial pregnancy by in situ methotrexate]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2016;45(7):673-8.
69. Allison JL, Aubuchon M, Leasure JD, Schust DJ. Hyperosmolar glucose injection for the treatment of heterotopic ovarian pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(2 Pt 2):449-52.
70. Suzuki M, Itakura A, Fukui R, Kikkawa F. Successful treatment of a heterotopic cervical pregnancy and twin gestation by sonographically guided instillation of hyperosmolar glucose. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(3):381-3.
71. Capmas P, Fernandez H. Effectiveness of gefitinib in combination with methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *International journal of women's health*. 2015;7:673-6.
72. Chen CH, Wang PH, Liu WM. Successful treatment of cesarean scar pregnancy using laparoscopically assisted local injection of etoposide with transvaginal ultrasound guidance. *Fertility and sterility*. 2009;92(5):1747.e9-11.
73. 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*. 2013;122(4):745-51.

74. Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Lee C, Elson J, Jurkovic D. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(3):279-82.
75. Poon LC, Emmanuel E, Ross JA, Johns J. How feasible is expectant management of interstitial ectopic pregnancy? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(3):317-21.
76. Benifla JL, Fernandez H, Sebban E, Darai E, Frydman R, Madelenat P. Alternative to surgery of treatment of unruptured interstitial pregnancy: 15 cases of medical treatment. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1996;70(2):151-6.
77. Hajenius PJ, Voigt RR, Engelsbel S, Mol BWJ, Hemrika DJ, Van der Veen F. Serum human chorionic gonadotropin clearance curves in patients with interstitial pregnancy treated with systemic methotrexate. *Fertility and sterility*. 1996;66(5):723-8.
78. Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2004;111(11):1283-8.
79. Hirsch L, Krissi H, Ashwal E, From A, Wiznitzer A, Peled Y. Effectiveness of medical treatment with methotrexate for interstitial pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2014;54(6):576-80.
80. Horne AW, Skubisz MM, Tong S, Duncan WC, Neil P, Wallace EM, et al. Combination gefitinib and methotrexate treatment for non-tubal ectopic pregnancies: a case series. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(7):1375-9.
81. Kim MJ, Cha JH, Bae HS, Kim MK, Kim ML, Yun BS, et al. Therapeutic outcomes of methotrexate injection in unruptured interstitial pregnancy. *Obstetrics & gynecology science*. 2017;60(6):571-8.
82. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertility and sterility*. 1999;72(2):207-15.
83. Jourdain O, Fontanges M, Schiano A, Rauch F, Gonnet JM. [Management of other ectopic pregnancies (cornual, interstitial, angular, ovarian)]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2003;32(7 Suppl):S93-100.
84. Leggieri C, Guasina F, Casadio P, Arena A, Pilu G, Seracchioli R. Hysteroscopic Methotrexate Injection Under Ultrasonographic Guidance for Interstitial Pregnancy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2016;23(7):1195-9.
85. Tamarit G, Lonjedo E, González M, Tamarit S, Domingo S, Pellicer A. Combined use of uterine artery embolization and local methotrexate injection in interstitial ectopic pregnancies with poor prognosis. *Fertility and sterility*. 2010;93(4):1348. e1-. e4.
86. Moon HS, Choi YJ, Park YH, Kim SG. New simple endoscopic operations for interstitial pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(1 Pt 1):114-21.
87. Nikodijevic K, Bricou A, Benbara A, Moreaux G, Nguyen C, Carbillon L, et al. Cornual pregnancy: management and subsequent fertility. *Gynecologie, obstétrique & fertilité*. 2016;44(1):11-6.
88. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010;202(1):15-29.
89. Liao CY, Tse J, Sung SY, Chen SH, Tsui WH. Cornual wedge resection for interstitial pregnancy and postoperative outcome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2017;57(3):342-5.

90. Kahramanoglu I, Mammadov Z, Turan H, Urer A, Tuten A. Management options for interstitial ectopic pregnancies: A case series. *Pakistan journal of medical sciences*. 2017;33(2):476-82.
91. Wright SD, Busbridge RC, Gard GB. A conservative and fertility preserving treatment for interstitial ectopic pregnancy. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2013;53(2):211-3.
92. Katz DL, Barrett JP, Sanfilippo JS, Badway DM. Combined hysteroscopy and laparoscopy in the treatment of interstitial pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(4):1113-4.
93. Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J, Monteagudo A, Buca D, Forlani F, et al. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(2):169-75.
94. Jayaram P, Okunoye G, Al Ibrahim AA, Ghani R, Kalache K. Expectant management of caesarean scar ectopic pregnancy: a systematic review. *Journal of perinatal medicine*. 2017.
95. Boza AM, Boza BM, Api MMP. Cesarean Scar Pregnancy Managed with Conservative Treatment. *Iranian journal of medical sciences*. 2016;41(5):450-5.
96. Bodur S, Ozdamar O, Kilic S, Gun I. The efficacy of the systemic methotrexate treatment in caesarean scar ectopic pregnancy: A quantitative review of English literature. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;35(3):290-6.
97. Cheung VY. Local Methotrexate Injection as the First-line Treatment for Cesarean Scar Pregnancy: Review of the Literature. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(5):753-8.
98. Tanigaki S, Nagata C, Ueno K, Ozawa N, Nagaoka S, Tanaka K, et al. Successful Treatment of Cesarean Scar Pregnancies by Local Treatment Only. *Obstetrics and gynecology international*. 2017;2017:9543570.
99. Litwicka K, Greco E. Cesarean scar pregnancy: a review of management options. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2011;23(6):415-21.
100. Nguyen-Xuan HT, Lousquy R, Barranger E. [Diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2014;42(7-8):483-9.
101. Uludag SZ, Kutuk MS, Ak M, Ozgun MT, Dolanbay M, Aygen EM, et al. Comparison of systemic and local methotrexate treatments in cesarean scar pregnancies: time to change conventional treatment and follow-up protocols. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;206:131-5.
102. Gupta M, Kriplani A, Mahey R, Kriplani I. Successful management of caesarean scar live ectopic pregnancies with local KCL and systemic methotrexate. *BMJ case reports*. 2017;2017.
103. Xiao J, Shi Z, Zhou J, Ye J, Zhu J, Zhou X, et al. Cesarean Scar Pregnancy: Comparing the Efficacy and Tolerability of Treatment with High-Intensity Focused Ultrasound and Uterine Artery Embolization. *Ultrasound in medicine & biology*. 2017;43(3):640-7.
104. Ko HK, Shin JH, Ko GY, Gwon DI, Kim JH, Han K, et al. Efficacy of Prophylactic Uterine Artery Embolization before Obstetrical Procedures with High Risk for Massive Bleeding. *Korean journal of radiology*. 2017;18(2):355-60.
105. Shen L, Tan A, Zhu H, Guo C, Liu D, Huang W. Bilateral uterine artery chemoembolization with methotrexate for cesarean scar pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;207(5):386. e1-. e6.
106. Krissi H, Hiersch L, Stolovitch N, Nitke S, Wiznitzer A, Peled Y. Outcome, complications and future fertility in women treated with uterine artery embolization and

methotrexate for non-tubal ectopic pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;182:172-6.

107. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Bennett T-A, Foley C, Ramos J, Agten AK. A new minimally invasive treatment for cesarean scar pregnancy and cervical pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2016;215(3):351. e1-. e8.

108. Xiao J, Zhang S, Wang F, Wang Y, Shi Z, Zhou X, et al. Cesarean scar pregnancy: noninvasive and effective treatment with high-intensity focused ultrasound. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2014;211(4):356. e1-. e7.

109. Zhu X, Deng X, Wan Y, Xiao S, Huang J, Zhang L, et al. High-intensity focused ultrasound combined with suction curettage for the treatment of cesarean scar pregnancy. *Medicine*. 2015;94(18).

110. Hong Y, Guo Q, Pu Y, Lu D, Hu M. Outcome of high-intensity focused ultrasound and uterine artery embolization in the treatment and management of cesarean scar pregnancy: A retrospective study. *Medicine*. 2017;96(30):e7687.

111. Ades A, Parghi S. Laparoscopic Resection of Cesarean Scar Ectopic Pregnancy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2017;24(4):533-5.

112. Demirel LC, Bodur H, Selam B, Lembet A, Ergin T. Laparoscopic management of heterotopic cesarean scar pregnancy with preservation of intrauterine gestation and delivery at term: case report. *Fertility and sterility*. 2009;91(4):1293. e5-. e7.

113. Jurkovic D, Knez J, Appiah A, Farahani L, Mavrelos D, Ross JA. Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(4):511-7.

114. Mahgoub S, Gabriele V, Faller E, Langer B, Wattiez A, Lecointre L, et al. Cesarean scar ectopic pregnancy. Laparoscopic resection and total scar dehiscence repair. A case report. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2017.

115. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Bennett TA, Foley C, Ramos J, Kaelin Agten A. A new minimally invasive treatment for cesarean scar pregnancy and cervical pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(3):351.e1-8.

116. Maheux-Lacroix S, Li F, Bujold E, Nesbitt-Hawes E, Deans R, Abbott J. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2017;24(6):915-25.

117. Wang G, Liu X, Bi F, Yin L, Sa R, Wang D, et al. Evaluation of the efficacy of laparoscopic resection for the management of exogenous cesarean scar pregnancy. *Fertility and sterility*. 2014;101(5):1501-7.

118. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(9):2636-42.

119. Jeng C-J, Ko M-L, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(5):1076-82.

120. Yamaguchi M, Honda R, Erdenebaatar C, Monsur M, Honda T, Sakaguchi I, et al. Treatment of cervical pregnancy with ultrasound-guided local methotrexate injection. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(6):781-7.

121. Cepni I, Ocal P, Erkan S, Erzik B. Conservative treatment of cervical ectopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided aspiration and single-dose methotrexate. *Fertility and sterility*. 2004;81(4):1130-2.

122. Leeman LM, Wendland CL. Cervical ectopic pregnancy: diagnosis with endovaginal ultrasound examination and successful treatment with methotrexate. *Archives of family medicine*. 2000;9(1):72.

123. Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(5):1076-82.
124. Jurkovic D, Hacket E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996;8(6):373-80.
125. Davis LB, Lathi RB, Milki AA, Dahan MH. Transvaginal ligation of the cervical branches of the uterine artery and injection of vasopressin in a cervical pregnancy as an initial step to controlling hemorrhage: a case report. *The Journal of reproductive medicine*. 2008;53(5):365-8.
126. De La Vega GA, Avery C, Nemiroff R, Marchiano D. Treatment of early cervical pregnancy with cerclage, carboprost, curettage, and balloon tamponade. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(2 Pt2):505-7.
127. Wang Y, Xu B, Dai S, Zhang Y, Duan Y, Sun C. An efficient conservative treatment modality for cervical pregnancy: angiographic uterine artery embolization followed by immediate curettage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(1):31.e1-7.
128. Kung FT, Lin H, Hsu TY, Chang CY, Huang HW, Huang LY, et al. Differential diagnosis of suspected cervical pregnancy and conservative treatment with the combination of laparoscopy-assisted uterine artery ligation and hysteroscopic endocervical resection. *Fertility and sterility*. 2004;81(6):1642-9.
129. Matteo M, Nappi L, Rosenberg P, Greco P. Combined medical-hysteroscopic conservative treatment of a viable cervical pregnancy: A case report. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2006;13(4):345-7.
130. Kudo M, Tanaka T, Fujimoto S. [A successful treatment of left ovarian pregnancy with methotrexate]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai zasshi*. 1988;40(6):811-3.
131. Shamma FN, Schwartz LB. Primary ovarian pregnancy successfully treated with methotrexate. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(5):1307-8.
132. Mittal S, Dadhwal V, Baurasi P. Successful medical management of ovarian pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2003;80(3):309-10.
133. Einkenkel J, Baier D, Horn L-C, Alexander H. Laparoscopic therapy of an intact primary ovarian pregnancy with ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Human Reproduction*. 2000;15(9):2037-40.
134. Baker VL, Givens CR, Cadieux MC. Transvaginal reduction of an interstitial heterotopic pregnancy with preservation of the intrauterine gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;176(6):1384-5.
135. Gyamfi C, Cohen S, Stone JL. Maternal complication of cervical heterotopic pregnancy after successful potassium chloride fetal reduction. *Fertility and sterility*. 2004;82(4):940-3.
136. Monteagudo A, Tarricone N, Timor-Tritsch I, Lerner J. Successful transvaginal ultrasound-guided puncture and injection of a cervical pregnancy in a patient with simultaneous intrauterine pregnancy and a history of a previous cervical pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1996;8(6):381-6.
137. Ozgur K, Isikoglu M. Cornual heterotopic pregnancy: conservative treatment with transvaginal embryo reduction. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2005;271(1):73-5.
138. Salomon L, Fernandez H, Chauveaud A, Doumerc S, Frydman R. Successful management of a heterotopic Cesarean scar pregnancy: potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation: case report. *Human Reproduction*. 2003;18(1):189-91.
139. Sijanovic S, Vidosavljevic D, Sijanovic I. Methotrexate in local treatment of cervical heterotopic pregnancy with successful perinatal outcome: case report. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2011;37(9):1241-5.

140. Ugurlucan FG, Bastu E, Dogan M, Kalelioglu I, Alanya S, Has R. Management of cesarean heterotopic pregnancy with transvaginal ultrasound-guided potassium chloride injection and gestational sac aspiration, and review of the literature. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2012;19(5):671-3.
141. Wang C-N, Chen C-K, Wang H-S, Chiueh H-Y, Soong Y-K. Successful management of heterotopic cesarean scar pregnancy combined with intrauterine pregnancy after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility and sterility*. 2007;88(3):706. e13-. e16.
142. Yazicioglu H, Turgut S, Madazli R, Aygün M, Cebi Z, Sönmez S. An unusual case of heterotopic twin pregnancy managed successfully with selective feticide. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2004;23(6):626-7.
143. Yu H, Luo H, Zhao F, Liu X, Wang X. Successful selective reduction of a heterotopic cesarean scar pregnancy in the second trimester: a case report and review of the literature. *BMC pregnancy and childbirth*. 2016;16(1):380.
144. Ghazeeri GS, Phillips OP, Emerson DS, Kutteh WH, Ke RW. Live birth after treatment of a heterotopic cornual pregnancy with fetal intrathoracic KCl. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 2002;47(12):1038-40.
145. Hsieh BC, Hwang JL, Pan HS, Huang SC, Chen CY, Chen PH. Heterotopic Caesarean scar pregnancy combined with intrauterine pregnancy successfully treated with embryo aspiration for selective embryo reduction: case report. *Human Reproduction*. 2004;19(2):285-7.
146. Wang C-J, Tsai F, Chen C, Chao A. Hysteroscopic management of heterotopic cesarean scar pregnancy. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1529. e15-. e18.
147. Kim JW, Park HM, Lee WS, Yoon TK. What is the best treatment of heterotopic cervical pregnancies for a successful pregnancy outcome? *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2012;39(4):187-92.
148. Bodur S, Özdamar Ö, Kılıç S, Gün I. The efficacy of the systemic methotrexate treatment in caesarean scar ectopic pregnancy: A quantitative review of English literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;35(3):290-6.
149. Kim YR, Moon MJ. Ultrasound-guided local injection of methotrexate and systemic intramuscular methotrexate in the treatment of cesarean scar pregnancy. *Obstetrics & gynecology science*. 2018;61(1):147-53.
150. Cok T, Kalayci H, Ozdemir H, Haydardedeoglu B, Parlakgumus AH, Tarim E. Transvaginal ultrasound-guided local methotrexate administration as the first-line treatment for cesarean scar pregnancy: Follow-up of 18 cases. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2015;41(5):803-8.
151. Maymon R, Svirsky R, Smorgick N, Mendlovic S, Halperin R, Gilad K, et al. Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(9):1179-84.

Liste des abréviations

ACF : Activité cardiaque fœtale
AVB : Accouchement par voie basse
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens français
DIU : Dispositif intra-utérin
EAU : Embolisation des artères utérines
FC : Fausse couche
FIV : Fécondation in vitro
GC : Grossesse cervicale
GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne
GE : Grossesse ectopique
GET : Grossesse ectopique tubaire
GENT : Grossesse ectopique non tubaire
GI : Grossesse interstitielle
GO : Grossesse ovarienne
Hb : Hémoglobine
HCG : Human chorionic gonadotropin
HDD-DA : Hémorragie de la délivrance, délivrance artificielle
IGH : Infection génitale haute
IM : Intramusculaire
IMC : Indice de masse corporelle
IS : In situ
IVG : Interruption volontaire de grossesse
IRM : Imagerie par résonance magnétique
KCL : Chlorure de potassium
NC : Non connu
MTX : Méthotrexate
PMA : Procréation médicalement assistée
SA : Semaine d'aménorrhée
SG : Sac gestationnel

Tableaux

		Total N= 64
Caractéristiques épidémiologiques		
Âge maternel médian (années) (min-max)		32 (22-45)
Gestité médiane (min-max)		3 (1-11)
Parité médiane (min-max)		1 (0-5)
IMC médian (kg/m ²) (min-max)		25,9 (16,7- 40,6)
Facteurs de risque de grossesse ectopique		
Tabagisme n (%)		10 (15,6)
Age > 35 ans n (%)		19 (29,7)
Présence d'un dispositif intra-utérin n (%)		5 (7,8)
Contraception par microprogestatif n (%)		0 (0)
Antécédent de grossesse ectopique n (%)		18 (28,1)
Antécédent d'infection pelvienne n (%)		2 (3,1)
Antécédent d'infertilité n (%)		13 (20,3)
PMA n (%)		12 (18,8)
Antécédent d'endométriose pelvienne profonde n (%)		2 (3,1)
Antécédent de fausse couche n (%)		22 (34,4)
Antécédent d'aspiration endo-utérine n (%)		17 (26,6)
Antécédent de chirurgie utérine n (%)		2 (3,1)
Antécédent de chirurgie pelvienne n (%)		31 (48,4)
Antécédent de césarienne n (%)		31 (48,4)
Antécédent de fibrome utérin n (%)		7 (10,9)
Antécédent de malformation utérine congénitale n (%)		1 (1,6)
Caractéristiques diagnostiques		
Âge gestationnel médian au diagnostic (Semaine d'aménorrhées) (min-max)		6,4 (4-12)
Clinique		
Asymptomatique n (%)		14 (21,9)
Douleurs pelviennes n (%)		16 (25)
Métorragies n (%)		11 (17,2)
Métorragies et douleurs pelviennes n (%)		22 (34,4)
Instabilité hémodynamique n (%)		1 (1,6)
Biologique		
Taux d'HCG (UI/L) médian (min-max)		6089,0 (54-109740)
Taux de progestéronémie médian (ng/mL) (min-max)		13,7 (0,8-46,9)
Imagerie		
Médiane du diamètre le plus grand du sac gestationnel au diagnostic (mm) (min-max)		22,0 (2-66)
Embryon présent n (%)		31 (48,4)
Longueur cranio-caudale moyenne (mm)		6,6
Présence d'une activité cardiaque n (%)		25 (39,1)
Hémopéritoine n (%)		6 (9,4)
Examen de seconde intention n (%)		8 (12,5)
IRM n (%)		7 (10,9)
Cœlioscopie exploratrice n (%)		1 (1,6)
Temps moyen pour résolution taux HCG (jours)		52
Temps moyen pour résolution en échographie (jours)		100,2

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et diagnostiques de la population étudiée.

	Expectative	MTX Systémique	MTX IS	MTX IM/IS combiné	Misoprostol	Sérum glucosé IS
	Total N=6	Total N=24	Total N=28	Total N=3	Total N=2	Total N=1
Succès initial n (%)	3 (50)	10 (41,7)	18 (64,3)	3 (100)	0	1 (100)
Succès final n (%)	5 (83,3)	20 (83,3)	25 (89,3)	3 (100)	1 (50)	1 (100)
Délai moyen de résolution du taux d'HCG (jours)	72/62	35/42	57/57	70/70	X/42	28/28
Succès initial / succès final (jours)						
Délai moyen de diminution d'au moins 15% du taux d'HCG (jours)	11/12	11/13	11/12	9/9	X/14	7/7
Succès initial / succès final						
Complications n (%)	2 (33,3)	5 (20,8)	4 (14,3)	2 (66,7)	1 (50)	0
Hystérectomie n (%)	0	0	0	0	0	0
Rupture en cours de traitement n (%)	0	3 (12,5)	1 (3,6)	0	1 (50)	0
Transfusion n (%)	1 (16,7)	1 (4,2)	1 (3,6)	1 (33,3)	0	0
Saignement n (%)	1 (16,7)	3 (12,5)	2 (7,1)	1 (33,3)	1 (50)	0
Complications chirurgicale n (%)	0	0	1 (3,6)	0	1 (50)	0
Rétention n (%)	1 (16,7)	1 (4,2)	2 (7,1)	0	0	0
Effets secondaires du MTX n (%)	0	0	1 (3,6)	1 (33,3)	0	0

Tableau 2 : Succès de la prise en charge médicale conservatrice et complications des traitements

	Âge gestationnel médian (SA) (min- max)	Nombre de cas	Expectatif		MTX IM		MTX IS		MTX combiné		Sérum glucosé hyperosmolaire		Misoprostol	
			N=6	Succès N (%)	N= 24	Succès N (%)	N=28	Succès N (%)	N=3	Succès N (%)	N=1	Succès N (%)	N=2	Succès N (%)
GCC	6,4 (4-12)	23	5	4 (80)	6	6 (100)	10	8 (80)	1	1 (100)	0		1	0 (0)
GI	6,4 (4-11,4)	37	1	1 (100)	14	11 (78,6)	18	17 (94,4)	2	2 (100)	1	1 (100)	1	1 (100)
GC	7,5 (7-8)	2	0		2	2 (100)	0		0		0		0	
GO	5,2 (4-6,4)	2	0		2	1 (50)	0		0		0		0	

Tableau 3 : Succès de la prise en charge médical conservatrice selon la localisation de la GENT

Variables	Critère de jugement : Taux de succès final du traitement conservateur	P	Odds Ratio (Intervalle de confiance 95%)
Âge (années)			
<30	87,5% (21/24)	0.78	1
>30	85,0% (34/40)		1,23 (0,33-4,9)
IMC (kg/m²)			
<25	93,3% (28/30)		1
> 25	75,9% (22/29)	0.06	4,45(0.9-22.35)
Tabac			
Oui	100% (10/10)	0.16	1
Non	83,3% (45/54)		NS
PMA			
Oui	80,0% (8/10)	0.56	1
Non	87,0% (47/54)		0.6 (0.12-3.3)
Symptômes			
Métrorragies	82,4% (28/34)	0.37	1
Pas de métrorragies	90,0% (27/30)		0.52 (0.13-1.69)
HCG initiaux (UI/L)			
< 10 000	85,3% (29/34)	0.6	1
> 10 000	89,7% (26/29)		0.6 (0.17-2.99)
Rapport HCG J7/J0			
< 0,80	90,9% (30/33)	0.21	1
> 0,80	80,0% (24/30)		2.5 (0.7-9.7)
Taille sac gestationnel (mm)			
< 20	80,7% (25/31)	0.65	1
>20	87,5% (28/32)		0.74 (0.22-2.59)
Présence embryon			
Oui	87,1% (27/31)	0.8	1
Non	84,9% (28/32)		1.2 (0.31-4.2)
Présence d'une activité cardiaque fœtale			
Oui	84,0% (21/25)	0.7	1
Non	87,2% (34/39)		0.78 (0.20-2.78)
Longueur cranio-caudale de l'embryon (mm)			
< 5	88,9% (16/18)	0.72	1
<5	84,6% (11/13)		1.46(0.20-10.24)
Épanchement			
Oui	83,3% (5/6)	0.84	1
Non	86,2% (50/58)		0.8 (012-10.5)
Taux de progestérone (ng/L)			
< 10	82,4% (14/17)	0.73	1
>10	90,5% (19/21)		0.73 (0.15-3.56)
Antécédent de chirurgie pelvienne			
Oui	80,7% (25/31)	0.23	1
Non	90,9% (30/33)		0.41 (0.10-1.6)
Délai césarienne (mois)			
<12	83,3% (5/6)	0.96	1
> 12	84,0% (21/25)		0.96(0.094-13.8)
Délai aspiration (mois)			
< 12	83,3% (5/6)	0.23	1
> 12	100% (8/8)		0 (0-6.75)
Localisation de la GENT			
GI	89,2% (33/37)	0.46	1
GCC	82,6% (19/23)		1.73 (0.46-6.488)
Site d'Injection in situ			
Trans vaginal écho guidée	95,8% (23/24)	0.37	1
Cœlioscopie	87,5% (14/16)		3.2(0.35-49.35)
Voie d'administration MTX			
Systémique	83,3% (20/24)	0.53	1
In situ	89,3% (25/28)		0.6 (0.1399-2.472)

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de succès du traitement médical conservateur

	MTX IM N=24	MTX IS N=28	P
Localisation de la GENT			
GI n (%)	14 (58,3)	18 (64,3)	0,67
GCC n (%)	6 (25)	10 (35,7)	0,41
GC n (%)	2 (8,3)	0	0,16
GO n (%)	2(8,3)	0	0,16
Taux d'HCG médian en UI/L (min-max)	3732 (54-36024)	24 489 (1889-85364)	0,00007
Présence d'une ACF n (%)	3 (12,5)	19 (67,9)	0,00002
Succès initial sans intervention additionnelle n (%)	10 (41,7)	18 (64,3)	0,10
Délai médian de négativation du taux d'HCG			
(jours) (min-max)	31,5 (21-84)	52,5 (28-98)	0,004
Délai médian de décroissance de 15% du taux			
d'HCG (jours) (min-max)	10,5 (7-21)	7 (7-21)	0,23
Délai de normalisation de l'imagerie pelvienne			
(mois) (min-max)	2 (1-6)	3 (1-6)	0,17
Succès initial GCC n (%)	4 (16,7%)	5 (17,9%)	0,6
Succès initial GI n (%)	4 (16,7%)	13 (46,4%)	0,03

Tableau 5 : Comparaison de l'efficacité de la prise en charge par MTX systémique et in situ en intention de traiter

	Total N=64
Nombre de patiente avec grossesse ultérieure n (%)	24
Délai médian GE-grossesse (mois) (min-max)	24 (6-72)
Nombre d'IVG	1
Nombre de fausse couche	7
Nombre de GE	3
Nombre de naissance vivante	20
Terme médian d'accouchement	39,1 (37-41)
Voie d'accouchement	
AVB	10
Césarienne	9
Césarienne en urgence	2
Césarienne programmée	7
NC	1
Poids médian des nouveau-nés (grammes) (min-max)	2912,5 (2190-4025)

Tableau 6 : Devenir obstétrical de la population étudiée

Figures

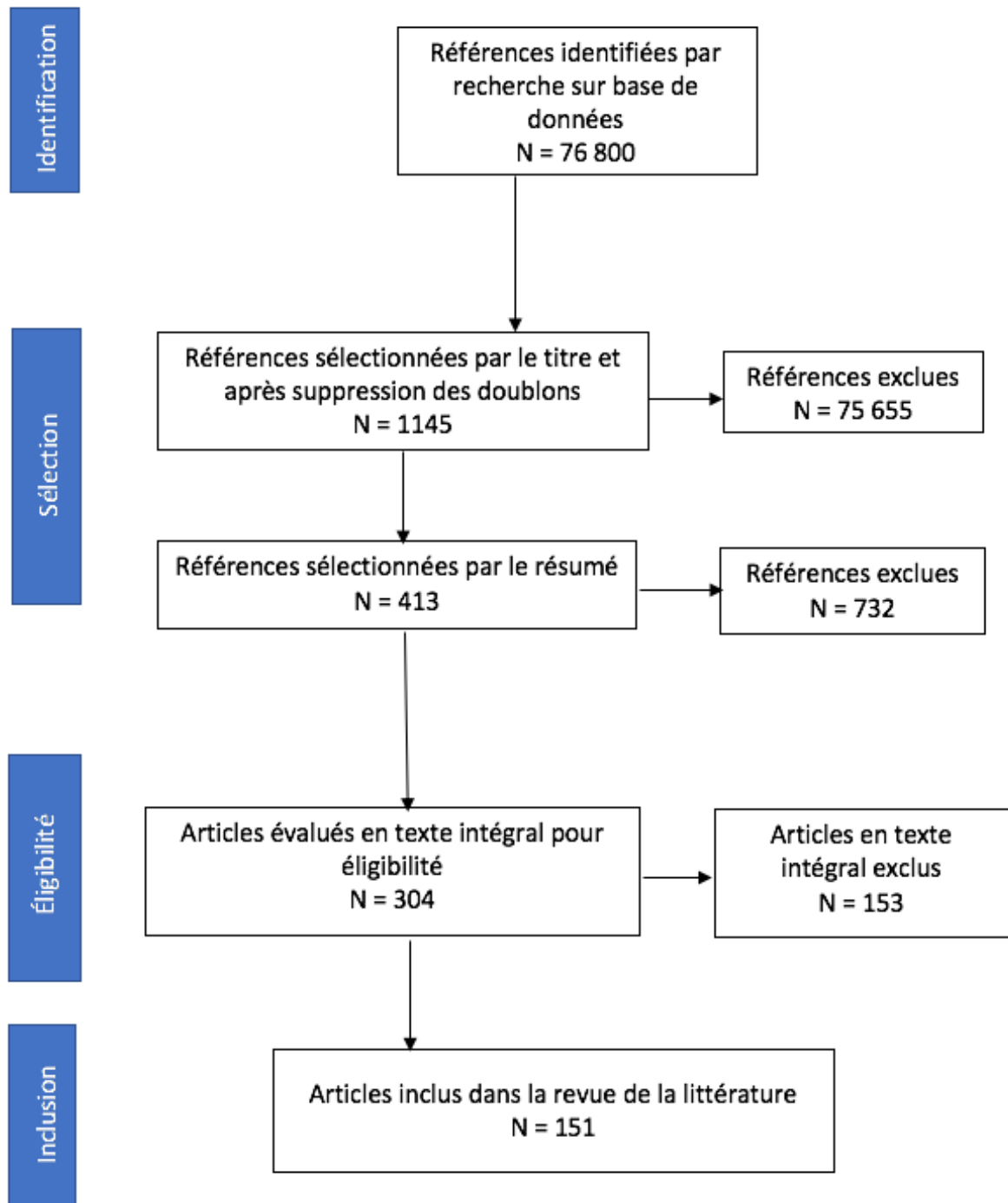


Figure 1 : Diagramme de flux de la revue de la littérature

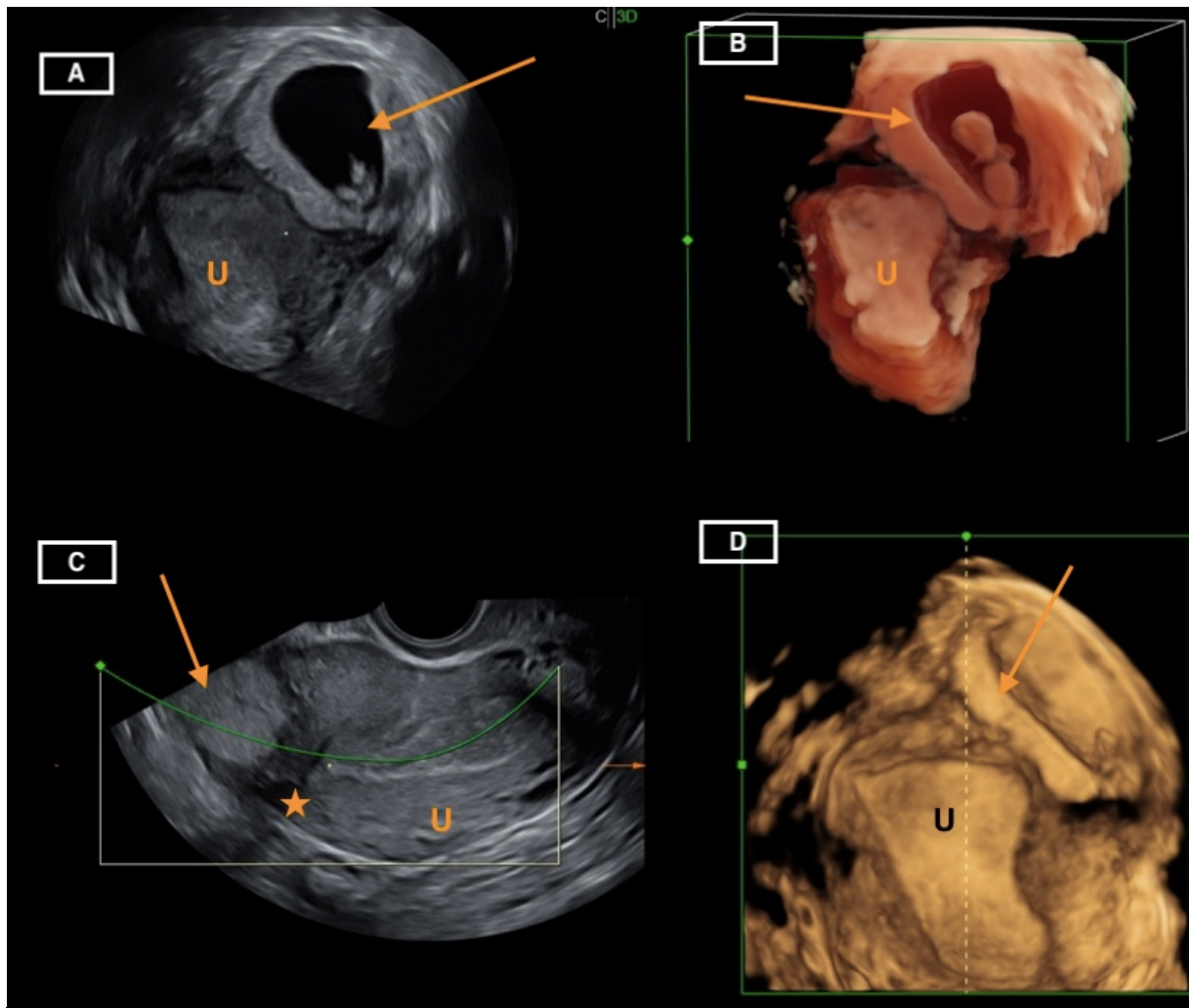


Figure 2 : Échographie pelvienne par voie endo-vaginale d'une grossesse interstitielle

A/ Coupe axiale de l'utérus avec une vacuité utérine (U) et une image ronde anéchogène situé latéralement par rapport à l'utérus correspondant au sac gestationnel développé dans la portion interstitielle de la trompe (Flèche)

B et D/ Coupes axiales de l'utérus en reconstruction 3D : retrouvant la séparation entre la cavité utérine (U) et le sac gestationnel situé latéralement par rapport à lui (flèche).

C / Coupe sagittale de l'utérus (U) retrouvant la ligne interstitielle échogène (*) séparant le SG hyperéchogène en position latéro-utérine (flèche) et la ligne de vacuité utérine.

SG : Sac Gestationnel

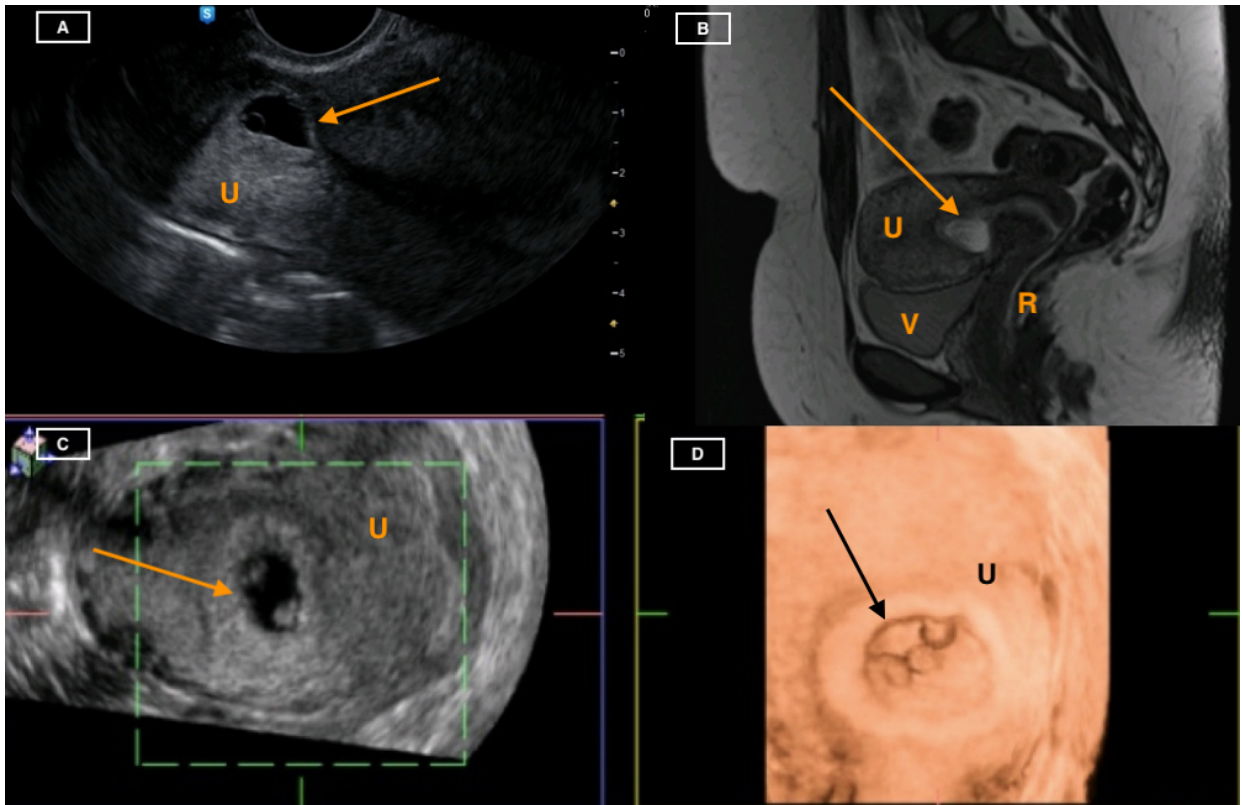


Figure 3 : Imagerie d'une grossesse sur cicatrice de césarienne

A/ Échographie endovaginale : coupe sagittale de l'utérus (U) antéversé antéfléchi avec une image anéchogène située au niveau de l'isthme utérin correspondant au SG (Flèche) dans le mur antérieur du myomètre avec une diminution de celui-ci au niveau de la vessie confirmant la GCC.

B/ IRM pelvienne coupe sagittale en pondération T2 : Utérus antéversé antéfléchi avec une image en hypersignal T2 correspondant au SG (flèche) situé dans le mur antérieur avec amincissement de celui-ci en regard de la vessie (V).

C et D/ Échographie pelvienne avec reconstruction 3D en coupe axiale qui retrouve le SG (flèche) en avant de la cavité utérine (U).

GCC : Grossesse sur cicatrice de césarienne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

SG : Sac gestationnel

R : Rectum

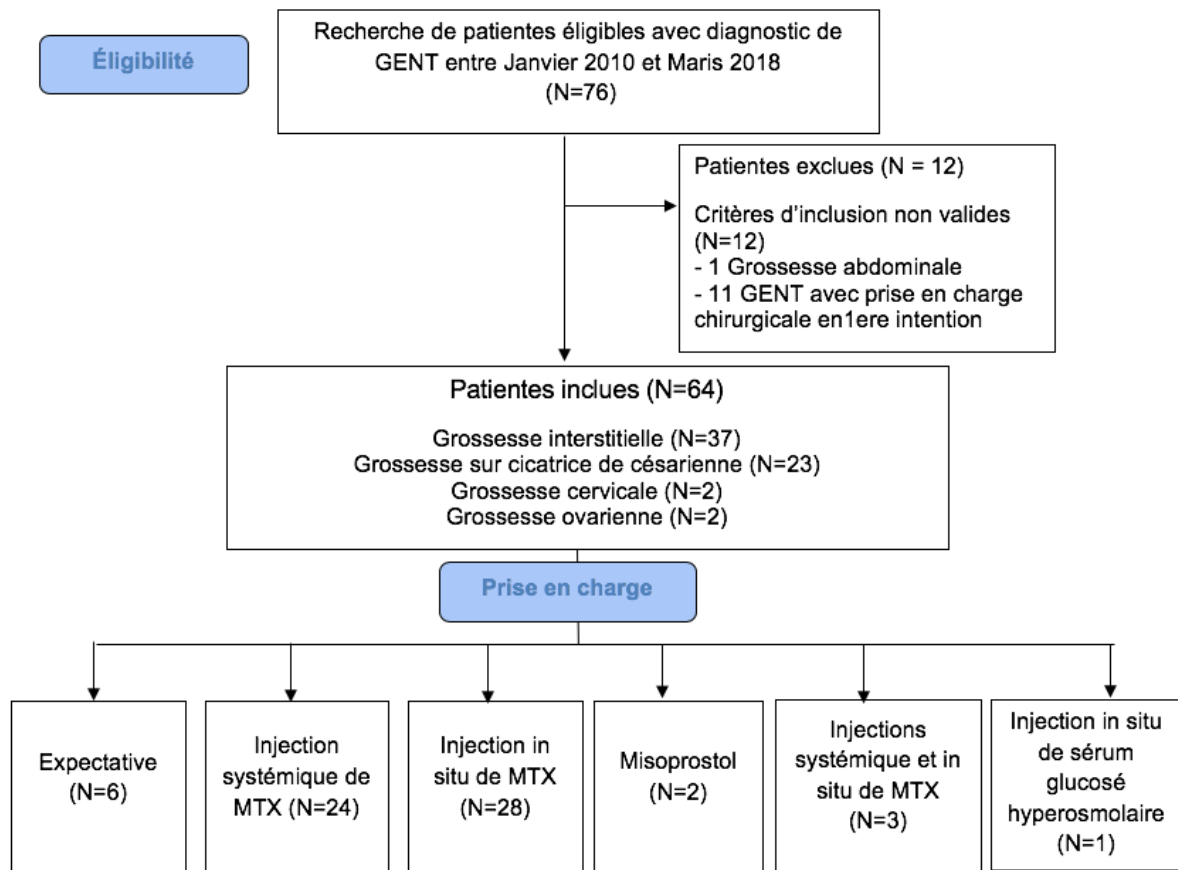


Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude originale

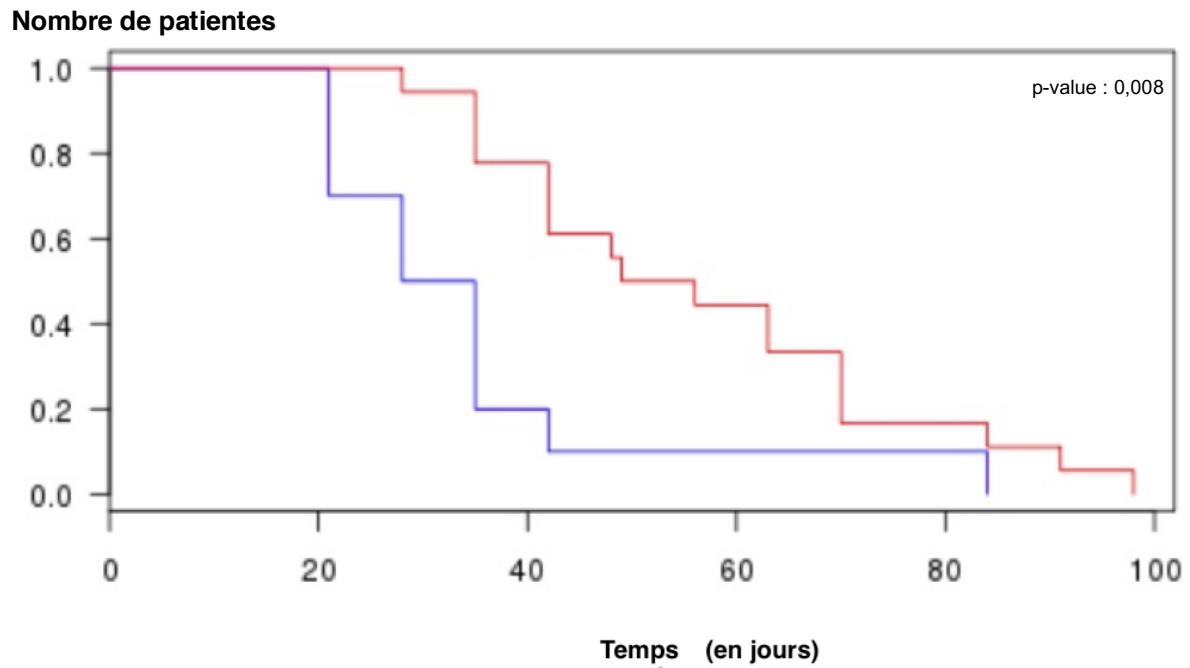


Figure 5 : Négativation du taux d'HCG en fonction du temps

Courbe bleue : 10/24 patientes avec succès initial du MTX systémique

Courbe rouge : 18/28 patientes avec succès initial du MTX in situ

Évènement = négativation du taux d'HCG

DELPLANQUE, Sophie**Efficacité de la prise en charge médicale conservatrice des grossesses ectopiques non tubaires : étude multicentrique**

71 feuilles, 5 illustrations, 6 tableaux. 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1 ; 2018 ; N°

Introduction : Les grossesses ectopiques non tubaires (GENT) sont rares et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Leur traitement n'est pas consensuel.**Objectif** : Évaluer l'efficacité du traitement médical conservateur dans la prise en charge des GENT.**Matériels et Méthodes** : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique du 1^{er} janvier 2008 au 31 mars 2018 incluant les patientes ayant eu une prise en charge médicale conservatrice initiale de GENT dans les CHU de Rennes et Poissy et à la clinique La Sagesse à Rennes. Le critère de jugement principal était le succès thérapeutique défini par la négativation des HCG sans chirurgie. Nous avons comparé le traitement par méthotrexate (MTX) systémique (IM) et in situ (IS).**Résultats** : 64 patientes ont été incluses. Une attitude expectative a été adoptée pour 6 patientes (9,4%), 24 ont eu du MTX IM (37,5%), 28 du MTX IS (43,8%), 3 du MTX IS et IM (4,7%), 1 patiente a eu du sérum glucosé IS (1,6%) et 2 du misoprostol per os (3,1%). Le taux de succès était respectivement de 83%, 83%, 89%, 100%, 100% et 50%. Neuf (14,1%) patientes ont nécessité une chirurgie. Le délai moyen de diminution du taux d'HCG de 15% était de 11 jours. Aucune différence d'efficacité entre l'injection de MTX IM et IS n'a été retrouvée.**Conclusion** : La prise en charge médicale conservatrice des GENT par MTX IM ou IS est à proposer en première intention pour les patientes pauci-symptomatiques désireuses de préserver leur fertilité.

Rubrique de classement : Gynécologie Obstétrique

Mots-clés :

Grossesse ectopique non tubaire, Grossesse interstitielle, Grossesse cervicale, Grossesse sur cicatrice de césarienne, Grossesse ovarienne, Méthotrexate systémique, Méthotrexate in situ

Mots-clés anglais MeSH : Ectopic pregnancy, Interstitial pregnancy; Cervical pregnancy Cesarean scar pregnancy; Ovarian pregnancy; methotrexate

Président : Monsieur le Professeur Vincent LAVOUÉ

JURY:

Assesseurs :
Madame le Docteur Krystel NYANGO TIMOH
Monsieur le Professeur Jean LEVÊQUE
Monsieur le Professeur Pierre DARNAULT
Madame la Docteur Estelle BAUVILLE