

## Les grossesses jeunes de localisation indéterminée

Monia Malek-mellouli, Fethi Ben Amara, Hédi Reziga

Service de gynécologie obstétrique "B", Centre de maternité et de néonatalogie de Tunis, La Rabta  
Faculté de médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar

M. Malek-mellouli, F. Ben Amara, H. Reziga

M. Malek-mellouli, F. Ben Amara, H. Reziga

Les grossesses jeunes de localisation indéterminée

Pregnancy of unknown location

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°11) : 764 - 773

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°11) : 764 - 773

### R É S U M É

**Prérequis :** La grossesse jeune de localisation indéterminée (GJLI) est un terme descriptif qui désigne les patientes avec un test de grossesse positif sans évidence d'image échographique en faveur d'une grossesse intra ou extra-utérine. Ce terme ne peut être retenu qu'après réalisation de l'échographie endovaginale (EEV).

**But :** Discuter les différents aspects de prise en charge de la grossesse jeune de localisation indéterminée.

**Méthodes :** Revue de la littérature.

**Résultats :** Les dosages hormonaux des  $\beta$ -hCG plasmatiques et de la progestéronémie ainsi que les modèles mathématiques aident à prédire l'issue de la grossesse : grossesse intra-utérine, grossesse ectopique, résolution spontanée ou grossesse jeune de localisation indéterminée persistante. En dehors de tout contexte d'urgence, l'expectative paraît l'option la plus sage dans la prise en charge de ces grossesses.

**Conclusion :** Le recours à une intervention chirurgicale pour préciser le siège de la grossesse (coelioscopie, curetage utérin) doit être limité.

### S U M M A R Y

**Background :** A pregnancy of unknown location is a descriptive term that can be defined after performing trans vaginal ultrasound. This situation includes patients with a positive pregnancy test but with no evidence of intra or extra uterine pregnancy on transvaginal sonography.

**Aim:** To discuss different aspects of management of women with pregnancy of unknown location.

**Methods:** Review of the literature.

**Results:** Serum human chorionic gonadotrophin levels, progesterone levels and mathematical models are helpful in the prediction of final outcome of pregnancy: intra uterine pregnancy, ectopic pregnancy, spontaneous resolution or persistent pregnancy of unknown location. Active expectant management of asymptomatic women with a pregnancy of unknown location has been shown to be safe.

**Conclusion:** Surgical intervention (diagnostic laparoscopy and uterine curettage) to diagnose the location of the pregnancy should be restrictive.

### M o t s - c l é s

Grossesse de localisation indéterminée ; ectopie ; échographie endovaginale.

### Key - w o r d s

Pregnancy of unknown location; ectopic pregnancy; transvaginal ultrasound

La prise en charge des complications des grossesses jeunes a été révolutionnée par l'avènement de sondes endo-vaginales de haute fréquence et par la sensibilité des dosages hormonaux. Les patientes se présentant aux urgences pour une suspicion d'une complication de la grossesse à un âge précoce (fausse couche spontanée, grossesse arrêtée, grossesse extra-utérine ...) peuvent être initialement évaluées par les tests biochimiques [1, 2] et par l'échographie endo-vaginale (EEV) [3]. L'évaluation biochimique est basée sur les dosages répétés des taux sériques de l'hormone Chorionique Gonadotrophique ( $\beta$ -hCG) et de la progestérone sérique [2]. L'échographie endo-vaginale (EEV) est d'un grand apport dans la prise en charge initiale de ces femmes, en effet une grossesse intra utérine normale peut être identifiée à 4 semaines d'aménorrhée (SA) et 3 jours lorsque les cycles sont réguliers de 28 jours [4]. Avec la sonde abdominale, la grossesse ne peut être visualisée avant la 6ème semaine de gestation [5]. Dans certaines situations, l'EEV ne peut pas différencier entre une fausse couche spontanée, une grossesse ectopique et une grossesse encore jeune. Ainsi le terme descriptif de grossesse jeune de localisation indéterminée (GJLI) est retenu après la réalisation de l'EEV. Il est défini par un test de grossesse positif en l'absence de signes échographiques de grossesse intra ou extra-utérine ou d'image de rétention. Le recours à une évaluation biochimique est

souvent nécessaire pour affiner le diagnostic. Cet article a pour objectif de relever les paramètres prédictifs de l'issue finale des GJLI et de discuter les différents aspects de prise en charge de la grossesse jeune de localisation indéterminée.

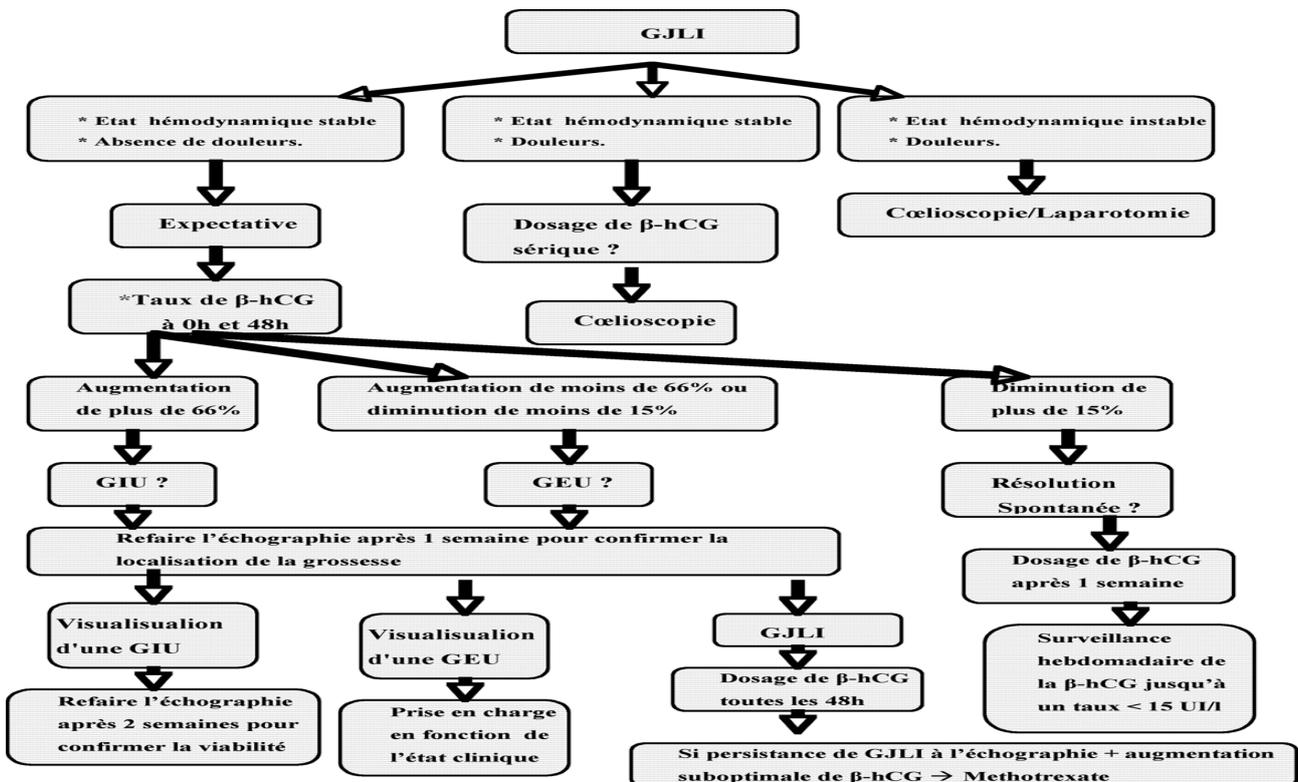
### MÉTHODES

Nous avons interrogé le moteur de recherche de données bibliographiques médicales

« PubMed » donnant accès à la base de données bibliographique MEDLINE avec recherche d'articles en langue française et anglaise.

Nous avons utilisés les mots clés suivants : grossesse de localisation indéterminée ; ectopie ; prédiction ; échographie endovaginale (Pregnancy of unknown location; ectopic pregnancy; transvaginal ultrasound). Cette recherche, limitée entre Janvier 1990 et juin 2011, a permis de trouver 78 articles dont 4 ont été exclus vue l'indisponibilité de l'article originale. Nous n'avons retenu que les articles dont l'accès à l'article original était possible. Pour répondre aux objectifs de cette recherche, 10 autres articles publiés avant Janvier 1990 ont été ajoutés. Nous passons en revue les données actuelles concernant la classification, les paramètres prédictifs de l'issue

Figure 1 : Algorithme de prise en charge des grossesses jeunes de localisation indéterminée selon Kirk et al ( 12, 13)



\* Refaire l'échographie après 24h si GJLI et  $\beta$ -hCG initial > 1000 UI/l

finale des GJLI ainsi que de discuter les différents aspects de prise en charge.

## RÉSULTATS

### I- Prévalence

La prévalence des GJLI rapportée par les différentes études varie de 8 à 31% [6–10]. Cette prévalence dépend essentiellement de la qualité de l'appareillage échographique, de l'expérience de l'opérateur mais aussi de l'âge gestationnel au moment de la consultation. Selon le consensus de la société internationale de l'échographie gynéco- obstétricale, le taux des GJLI ne doit pas dépasser 15% [11].

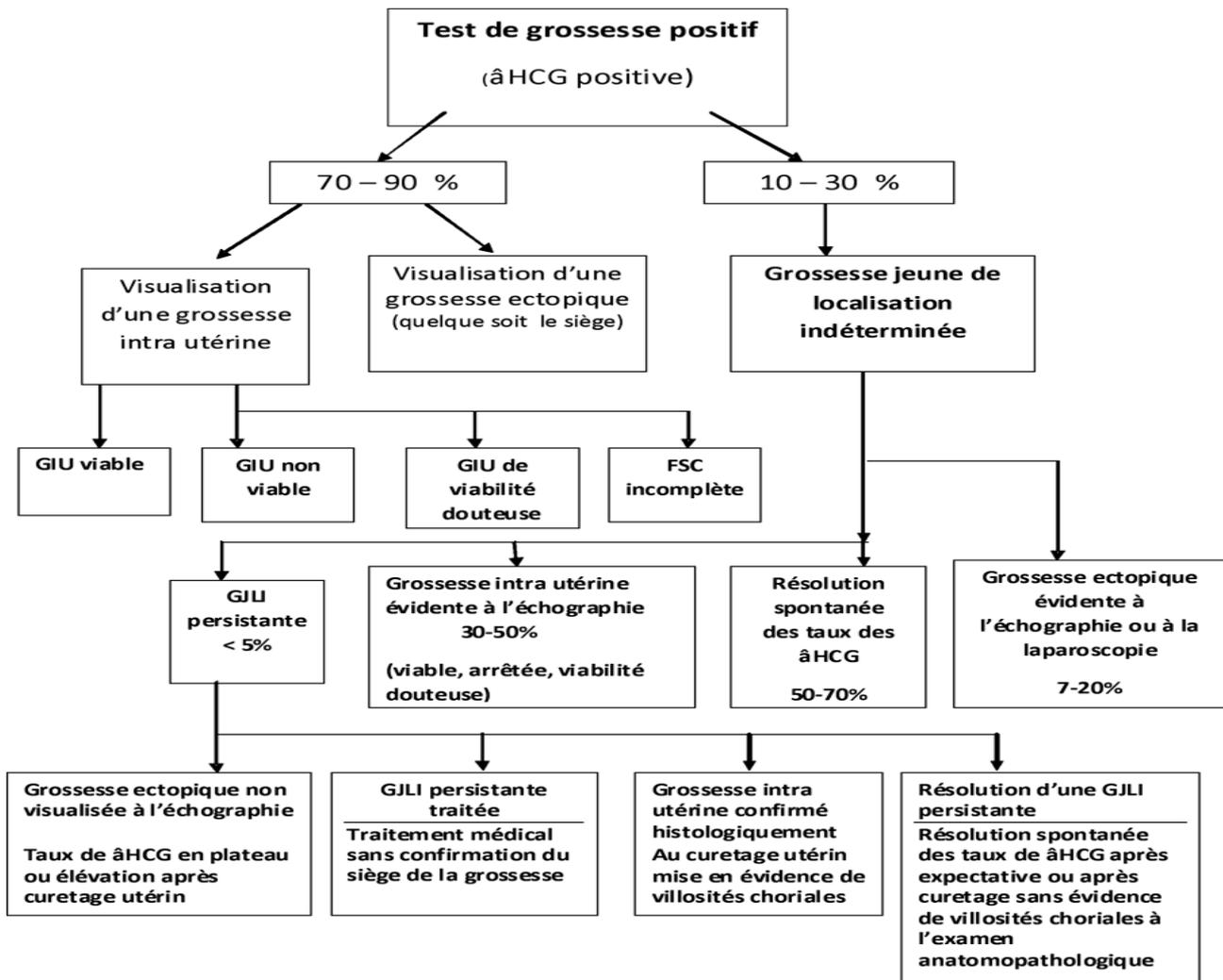
### II- Classification des GJLI

L'issue finale d'une GJLI peut être une grossesse intra-utérine (GIU), une grossesse extra-utérine (GEU), une résolution spontanée ou une GJLI persistante [12, 13] (figure 1). Le souci

préoccupant des gynécologues est d'éliminer une GEU menaçant le pronostic vital de la patiente. Cependant le diagnostic de GEU va être porté dans seulement 7 à 42,8% des cas [6-8, 14-16]. Dans 30 à 50% des cas il s'agit d'une grossesse intra-utérine encore jeune pour être visualisée à l'échographie [13]. La résolution spontanée de la grossesse est définie par une dégression du taux de  $\beta$ -hCG jusqu'à négativation (< 25 UI/l) avec résolution complète des signes cliniques sans recours à une intervention thérapeutique.

44 à 69% des GJLI évoluent vers la résolution spontanée. Ces grossesses ne sont jamais visualisées à l'échographie, leur siège exact demeure indéterminé et la différenciation entre fausse couche spontanée et régression spontanée d'une GEU n'est jamais possible [6-8, 17-20]. Les GJLI persistantes vont se comporter biologiquement comme des grossesses ectopiques. Les taux de  $\beta$ -hCG vont persister en plateau sans visualisation de la grossesse aussi bien à l'échographie qu'à la cœlioscopie [21, 22].

Figure 2 : Classification des différentes issues des grossesses jeunes de localisation indéterminée (73, 74)



### III- Prédiction des issues des GJLI

#### 1-Symptomatologie clinique :

La clinique est peu informative quand à la prédiction du siège exact de la grossesse

En cas de grossesse extra-utérine, la symptomatologie clinique est très polymorphe. Les deux principaux signes cliniques sont les douleurs abdomino-pelviennes et les métrorragies.

La prise en considération des facteurs de risques de GEU prend toute son importance chez les patientes asymptomatiques. En effet, dans une série récente de 225 patientes asymptomatiques mais présentant des facteurs de risque, 24 % se sont avérées porteuses d'une GEU [23]. Dans la majorité des cas (95 %), l'ubiquité du tableau clinique impose des examens complémentaires radiologiques et biologiques. Seul un tableau clinique d'hémopéritoine (5% des cas) chez une femme enceinte nécessite un traitement en urgence sans autres examens complémentaires en dehors d'une échographie abdomino-pelvienne qui ne doit pas retarder la chirurgie [24]. Le tableau clinique d'une fausse couche spontanée peut correspondre à quelques métrorragies faites de sang rouge vif, indolores et insidieuses ou à une hémorragie génitale massive entraînant un collapsus cardiovasculaire associé à des coliques expulsives. Entre ces deux extrêmes toutes les situations peuvent se rencontrer [25]. Pour Condous et al. [10], la présence ou l'absence des métrorragies à la visite initiale paraît le paramètre clinique le plus important pour faire la part entre une GIU, une GEU ou une GJLI résolue spontanément avec  $p < 0,0001$ . Les douleurs pelviennes n'étaient pas une variable significative.

#### A- Les dosages hormonaux :

##### 1- L'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) :

L'hCG est une hormone glycoprotéique complexe, sécrétée dans le sang maternel par le blastocyste, avant même le stade d'implantation. Elle est composée de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ , unies par des liaisons non covalentes. La sous unité  $\alpha$  a une structure identique à celle des sous-unités de luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) et thyroid stimulating hormone (TSH). Elle est composée de 92 AA. La sous unité  $\beta$ , est composé de 45 AA ; elle est spécifique pour chaque hormone et elle porte l'activité biologique lorsqu'elle est liée à la sous unité  $\alpha$ . Le diagnostic de la grossesse peut s'établir à partir d'arguments cliniques tels que l'aménorrhée et échographiques. Cependant, cette exploration n'est possible qu'à partir de la 5ème semaine d'aménorrhée, d'où l'intérêt d'un diagnostic biologique plus précoce. Ce diagnostic repose sur la détection dans le sérum ou les urines de l'hCG, dont la sécrétion par le syntitiotrophoblaste démarre dès le début du développement embryonnaire. Dans le cadre d'un diagnostic, toute valeur inférieure à 5 mUI/ml exclut une grossesse ; pour les valeurs situées entre 5 et 25 mUI/ml, il est nécessaire d'effectuer un deuxième prélèvement à 48 heures d'intervalle pour confirmer éventuellement une grossesse [26].

#### \*Cinétique des $\beta$ -hCG :

Un dosage unique de  $\beta$ -hCG n'a pas de valeur localisatrice de la grossesse. Et ce à cause d'un chevauchement significatif entre les valeurs de  $\beta$ -hCG : une même valeur peut correspondre à des issues totalement différentes [6, 27]. Des taux de 10 à plus

de 100 000 mUI/ml sont observés au cours des GEU [28].

Avec le développement de l'imagerie échographique, Kadar et al. [29] ont été les premiers à introduire la notion de zone discriminante pour le dosage de  $\beta$ -hCG plasmatique, c'est-à-dire un seuil au-delà duquel une image intra-utérine doit être visualisée à l'échographie. Initialement, pour la voie trans-abdominale, un seuil de 6000 à 6500 UI/l a été fixé sur une petite série de 13 patientes (dosage radio-immunologique) [29]. Avec l'amélioration de la résolution des appareils d'échographie et l'évolution des pratiques de laboratoire, ce seuil n'a cessé de diminuer. Des seuils de 1000, 1500 et 2000 UI/l ont été récemment utilisés pour la voie endo-vaginale [6, 14]. Cependant, il ne faut pas négliger l'expérience de l'opérateur dans la fixation de ces seuils [30]. Mol et al. [31] ont étudié la valeur de ce seuil en fonction des signes cliniques et des signes échographiques en établissant des courbes ROC. Ce seuil n'est pas influencé par les signes cliniques, en revanche les signes échographiques (existence d'une masse annexielle ou d'un épanchement du douglas) ont un impact sur le choix du seuil. En l'absence d'épanchement et de masse latéro-utérine, le meilleur seuil serait de 2 000 UI/l. En présence d'un épanchement ou d'une masse latéro-utérine, ce seuil serait fixé à 1 500 UI/l.

En effet dans cette série de 354 patientes, dont 129 avaient une GEU, cinq patientes avaient un taux de  $\beta$ -hCG compris entre 1 500 et 2 000 UI/l, une échographie sans épanchement ni masse annexielle et avaient une fausse couche. Cette même étude démontre que la notion de seuil de discrimination ne s'applique qu'au premier prélèvement [31]. Pour Barnhart et al. [32], le sac gestationnel intra-utérin peut être visualisé dans 91,5 % des cas à partir d'un seuil discriminant de 1500 mUI/ml contre 28,6 % des cas si le seuil est inférieur à 1500 mUI/ml.

Un dosage unique des  $\beta$ -HCG dans une population de patientes avec GJLI est peu informatif.

En effet, il peut être faussement rassurant. Kirk et al [33] ont démontré que la valeur moyenne de  $\beta$ -HCG chez les patientes présentant une GEU au sein d'une population de femmes avec GJLI était de 635mUI /ml, alors que les taux étaient significativement plus élevés au cours des grossesses intra-utérines et résolues spontanément.

En effet, la répétition des dosages de  $\beta$ -hCG est plus informative qu'un dosage isolé unique puisqu'il tient compte, non plus de la valeur absolue, mais de la variation des taux. Il est établi que lors d'une grossesse normalement évolutive, les concentrations de  $\beta$ -hCG plasmatiques doublent toutes les 48 heures [34, 35]. Kader et al. [36] ont suivi prospectivement 20 patientes suspectes de GEU par des dosages répétés de  $\beta$ -hCG plasmatiques (au moins 3 dosages sur une période de 10 jours) et ont colligé rétrospectivement les résultats de 65 patientes qui avaient bénéficié d'au moins 2 dosages de  $\beta$ -hCG après élimination des grossesses molaires et des avortements thérapeutiques. Ils concluent qu'une majoration du taux de  $\beta$ -hCG d'au moins 66% à 48 heures d'intervalles élimine le diagnostic de GEU mais 13 % des GEU seront diagnostiquées avec un retard de 48 heures et 15 % des GIU évolutives ont une augmentation de moins de 66 % après 48 heures et seront à tort étiquetées d'évolution anormale.

L'interprétation de la cinétique des  $\beta$ -hCG pour poser le diagnostic de GEU chez des femmes ayant une GJLI est plus délicate. En effet, le temps de dédoublement des  $\beta$ -hCG est de 48 heures dans la plupart des GIU évolutives, mais 20,8 % des GEU ont un taux de dédoublement normal et 8 % des GEU ont une cinétique des  $\beta$ -hCG compatible avec une FCS. Au total, le profil des  $\beta$ -hCG dans les GEU mime la cinétique d'une GIU évolutive et d'une FCS dans presque 29 % des cas [37].

Barnhart et al. [38] ont montré qu'une élévation minimale de 53% plaide en faveur du diagnostic de GIU. En pratique clinique, une élévation minimale de 35% du taux de la  $\beta$ -hCG à 48 heures d'intervalle a été suggérée pour réduire le risque d'interrompre une grossesse viable [39].

Barnhart et al. [40] ont montré aussi que le taux de  $\beta$ -hCG décroît en cas de résolution spontanée. Cette décroissance dépend de la valeur initiale de  $\beta$ -hCG avec une diminution plus rapide quand le taux initial est plus élevé. Le taux initial chute de 21 à 35% à 2 jours et de 60 à 84% à 7 jours [40]. Condous et al. [10] ont défini un rapport de  $\beta$ -hCG ( $\beta$ -hCG à 48 heures/ $\beta$ -hCG à 0 heure) et ont établi qu'une décroissance du taux de  $\beta$ -hCG de 13% à 48 heures ou un rapport  $< 0,87$ , prédit la résolution spontanée des GJLI avec une sensibilité de 92,7 % et une spécificité de 96,7 % [10, 41, 42].

A j4, une décroissance de plus de 50 % des  $\beta$ -hCG rend la FCS très probable, une élévation de plus de 50 % des  $\beta$ -hCG rend la GIU possible alors qu'une diminution de moins de 50 % ou une élévation de moins de 50 % rend le diagnostic de GEU plus probable [43].

D'autres études ont également examiné les variations du taux de  $\beta$ -hCG sur deux mesures effectuées à 48 heures d'intervalle. Bignardi et al. [44] ont suivi prospectivement une série de 1003 femmes ayant une GJLI par dosage de  $\beta$ -hCG à 0 heure et à 48 heures et par contrôle échographiques. L'intérêt du rapport de  $\beta$ -hCG ( $\beta$ -hCG à 48 heures/ $\beta$ -hCG à 0 heure) dans la prédiction de la viabilité d'une GIU est étudié chez 334 femmes ayant une GIU confirmée mais avec une viabilité incertaine. Ce rapport est significativement plus élevé dans les GIU évolutives.

## 2- La progestérone sérique

Durant les premières semaines de gestation, la progestérone est synthétisée par le corps jaune, stimulé par des facteurs lutéotropiques émis par l'embryon implanté. Durant cette période, contrairement à la  $\beta$ -hCG, les concentrations sériques de progestérone sont stables et apparaissent comme un bon reflet de l'évolutivité de la grossesse. L'utilisation de ce marqueur a été proposée dès 1980 par Milwidsky [45]. Depuis, plusieurs équipes ont observé une concentration anormalement faible de progestérone au cours des grossesses pathologiques telles que les GEU [27, 46]. Des études ont mis en évidence des taux anormalement bas de progestérone sérique au cours des grossesses non viables aussi bien intra qu'extra-utérine [46,47]. Une faible progestéronémie constitue donc un bon marqueur de grossesse non évolutive. En revanche, la capacité de ce marqueur à distinguer une GEU d'une GIU viable est très limitée. La méta-analyse de Mol et al. [48], sur 26 études regroupant 8 926 patientes, avait pour but d'évaluer l'intérêt diagnostique d'un dosage unique de progestérone. Dans 13

études avec un seuil de progestérone fixé à 16 nmol/l (5 ng/ml), 0,3 % seulement des GIU évolutives ont un taux inférieur à ce seuil (5/1615). Dans les 12 études fixant le seuil à 63 nmol/l (20 ng/ml), 2,6 % des GEU ont un taux supérieur à ce seuil (29/1 107). Cette méta-analyse conclue qu'un faible taux de progestérone permettait de prédire les grossesses non viables, et qu'un taux élevé permettant de prédire les grossesses évolutives avec une sensibilité et une spécificité différentes selon la valeur seuil.

En effet, une progestéronémie  $< 16$  nmol/l (5 ng/ml) prédit une grossesse non viable avec une spécificité de 97 % et une sensibilité de 60 %. Par contre, une progestéronémie  $> 63$  nmol/l (20 ng/ml) prédit une grossesse évolutive avec une spécificité de 40 % et une sensibilité avoisinant 95 %. Shepherd et al. [49] ont montré que 10 % des GEU peuvent être viables avec une progestéronémie élevée. Pour Gelder et al [50], 2 % des GEU ont un taux supérieur à 79,5 nmol/l (25 ng/ml). Il est donc actuellement impossible de proposer un seuil qui met la patiente à l'abri d'une erreur diagnostique.

Enfin, il faut préciser que la progestérone sérique ne peut être utilisée comme marqueur de grossesse pathologique que lors des grossesses spontanées. En effet, il a été démontré que la progestérone ne constitue pas un bon marqueur pathologique au cours des grossesses induites puisque la stimulation ovarienne favorise la multiplicité des corps jaunes [51-53]. De plus, beaucoup de patientes reçoivent une supplémentation en progestérone durant la phase lutéale et en début de la grossesse [51]. Un dosage unique de la progestérone sérique, en parallèle avec un dosage de  $\beta$ -hCG, a été proposé dans plusieurs algorithmes décisionnels pour différencier entre GEU et grossesse intra-utérine viable [48, 54-56] permettant ainsi de réduire le délai diagnostique.

## 3- Autres hormones

D'autres hormones ont été évaluées pour prédire l'évolution des GJLI :

- La Créatine kinase :

La créatine kinase est une enzyme contenue dans les cellules musculaires lisses tubaires. En cas de GEU, le zygote pénètre l'épithélium tubaire et du fait de l'absence de couche sous-muqueuse dans la trompe, il est immédiatement en contact avec la musculature tubaire et entraîne la libération de créatine kinase. Ce mécanisme est discuté. En effet, lorsque la GEU se développe sur le mode « intra-luminal », elle épargne la musculature tubaire dans plus de 80 % des cas. Plusieurs études ont recherché la valeur prédictive du taux de créatine kinase pour le diagnostic de GEU, mais aucune étude n'a eu pour objectif de valider un seuil prédéfini. Les études sont discordantes; ainsi pour un seuil de 45 UI/l, les spécificités vont de 67 à 100 % [57,58]; pour d'autres une spécificité de 100% n'est atteinte que pour un seuil de 75 UI/l [59]. De plus, on doit se rappeler que le taux de cette enzyme diminue de 20 à 30 % chez une patiente qui est au repos au lit par rapport à une patiente active [59]. Actuellement, en dehors de protocoles de recherche, ce dosage n'a pas de place dans les algorithmes diagnostiques de GEU [60].

- La CA 125 :

La CA125 provient des cellules déciduales affectées par l'invasion trophoblastique et leur taux se trouve plus bas en cas de GEU qu'en cas de GIU [61]. L'utilité de ce marqueur dans la prédiction de l'issue des GJLI n'a pas été démontrée [60].

- L'Activine A et l'inhibine A :

L'Activine A et l'inhibine A sont des glycoprotéines sécrétées par l'unité foeto-placentaire. L'Activine A est un marqueur de l'invasion trophoblastique. Le taux de l'activine A et de l'inhibine A ont été utilisés pour prédire une fausse couche chez des femmes ayant des ATCD de fausses couches à répétition [62-64]. Le taux de ces deux hormones se trouve plus bas en cas de GEU, significativement plus bas qu'en cas de FCS ou de GIU [65, 66]. Cependant Kirk et al ont montré, dans une étude prospective chez 141 femmes ayant une GJLI, que ni le taux de l'inhibine A ni le taux de l'activine A ne peut être utilisé pour prévoir exactement l'évolution des GJLI [67].

Une étude prospective récente incluant 109 patientes ayant une GJLI, trouve que le dosage de l'inhibine A est plus prédictive de la résolution spontanée qu'un dosage unique de la  $\beta$ -hCG et que le dosage de  $\beta$ -hCG associé à la progestérone constitue le meilleur couple pour la prédiction de la résolution spontanée (68).

- Rénine et prorénine :

Les ovaires sont le principal lieu de production extrarénale de rénine et de prorénine. Le taux de prorénine augmente dès le début de la phase lutéale pour atteindre son pic vers cinq semaines d'aménorrhée (SA), et reste ensuite stable jusqu'au deuxième trimestre de la grossesse. La rénine active s'élève dès le milieu de la phase lutéale et reste stable durant les neuf premières SA. L'étude rétrospective de Zorn et al [69] démontre que le dosage de prorénine n'est pas intéressant car l'existence d'un kyste de l'ovaire peut augmenter les taux.

En revanche, le taux de rénine est significativement plus bas dans les GEU par rapport aux GIU évolutives et aux FCS. Par ailleurs, l'association d'un taux bas de hCG (inférieur à 15 000 UI/l) et d'une rénine active basse (inférieure à 30 pg/ml) a une valeur prédictive positive de 75 %. Enfin, une valeur de la rénine active supérieure à 33 pg/ml (25ème percentile) semble être capable d'exclure le risque de GEU. Mais une étude prospective est nécessaire pour vérifier l'intérêt de ces dosages.

- Les modèles mathématiques :

Des modèles mathématiques ont été développés pour prédire l'évolution des GJLI.

1-Le modèle de Hahlin:

Hahlin et al. [7] ont décrit le premier modèle mathématique qui est basé sur des dosages répétés de  $\beta$ -hCG avec un dosage unique de la progestérone sérique. Ce modèle a permis de prédire une résolution spontanée avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 97%.

2-Le modèle de Banerjee :

En 1999, Banerjee et al. [6] ont développé un modèle basé sur

les paramètres significatifs dans l'étude univariée (le taux de progestérone, le taux de  $\beta$ -hCG, le score des métrorragies et l'épaisseur de l'endomètre).

Probabilité de résolution spontanée =  $1/1 + e^{-Z}$ ,  
avec  $z = -2,20 - 0,15 \times \text{progestérone (nmol/l)} + 3,36 \times \text{score des métrorragies} - 0,0013 \times \text{taux de } \beta\text{-hCG (UI/l)} + 0,4506 \times \text{épaisseur de l'endomètre (mm)}$ .

La sensibilité et la spécificité de ce modèle pour la prédiction de la résolution spontanée étaient respectivement de 82% et de 91%. En 2001, Banerjee et al. [8] ont testé ce modèle mathématique prospectivement et ont démontré qu'il n'est pas plus performant qu'un dosage unique de la progestérone avec un seuil de 20 nmol/l. En effet, une progestéronémie inférieure à 20 nmol/l permet la prédiction de la résolution spontanée avec une valeur prédictive positive de 97%.

3-Les modèles de Condous et al. :

En 2004, Condous et al. [70] ont développé un modèle de régression logistique basé sur le rapport de  $\beta$ -hCG ( $\beta$ -hCG à 48 heures/  $\beta$ -hCG à 0 heure). Ce modèle a été développé chez 185 GJLI puis testé prospectivement chez 199 GJLI. Ce modèle permet la prédiction de la GEU avec une sensibilité de 91,7% et une spécificité de 84,2%. En 2007, cette même équipe [71] a développé un autre modèle de régression logistique basé sur le log de la moyenne de la  $\beta$ -hCG, le rapport de  $\beta$ -hCG et leur effet quadratique ( $[\text{rapport de } \beta\text{-hCG}]^2$ ).

Ce modèle a été développé chez 201 GJLI puis testé chez 175 GJLI. Ce modèle est plus performant que le modèle de 2004 pour la prédiction de GEU chez les femmes ayant une GJLI.

Au total, ces deux modèles ont montré une sensibilité > 80% pour la prédiction de la résolution spontanée, de GIU et de GEU chez des femmes ayant une GJLI [70-72].

- Les avantages des modèles mathématiques :

\* Ils peuvent être employés pour rationaliser le suivi des femmes avec GJLI en espaçant les visites de contrôle chez les patientes avec forte probabilité de résolution spontanée [73].

\* Ce sont des modèles faciles à appliquer et peuvent être employés même par ceux qui ne savent pas la biochimie clinique des grossesses jeunes [72].

- Les limites de ces modèles :

Le problème principal est qu'ils ont été développés et testés dans le même service. En effet, ces performances doivent être testées dans d'autres centres avec des études prospectives [74]. Il ne faut pas oublier aussi que la spécificité et la sensibilité de ces modèles de régression logistique est inférieure à 100 % donc il faut s'aider uniquement de ces modèles et suivre l'évolution clinique, biologique et échographique jusqu'à obtenir le diagnostic final.

#### IV-Prise en charge des GJLI

La prise en charge des GJLI n'est pas consensuelle, elle se fait en ambulatoire pour la majorité des équipes [6, 7, 8]. Plusieurs algorithmes décisionnels ont été proposés, le plus récent est celui de Kirk et al [73, 74] (figure 2) .

A-L'expectative :

L'expectative représente la conduite la plus sage dans la prise en charge des GJLI sables sur le plan hémodynamique [6, 7, 8,

73]. Le taux d'intervention varie de 6 à 11% [8, 73, 75] et il n'y a aucun consensus qui limite le taux d'intervention chez ces patientes. Actuellement, le suivi des femmes ayant une GJLI se fait par des dosages hormonaux et des EEV répétées jusqu'à avoir un diagnostic final. Le recours à la coelioscopie diagnostique ou au curetage utérin doit être réservé à certaines situations particulières.

Hahlin et al. [7] ont montré que l'expectative initiale permettra lors des GJLI de vérifier l'absence d'évolutivité des grossesses intra-utérines surtout si le taux de progestérone est proche de 17,5 nmol/l (10 ng/ml) avec une stagnation des  $\beta$ -hCG, et permet d'éviter le recours à des traitements médicaux et chirurgicaux inutiles en cas de grossesses arrêtées ou de GEU jeunes et non évolutives.

L'expectative représente donc la meilleure stratégie dans la prise en charge des GJLI puisqu'elle permet de réduire le nombre d'interventions chirurgicales inutiles sans voir apparaître des complications de ces grossesses [6-8, 76-78]. Néanmoins, 9 à 29% de ces femmes ont nécessité une intervention chirurgicale due soit à une aggravation de leurs état clinique soit à une absence de décroissance du taux de  $\beta$ -hCG [6, 7, 8, 79]. Condous et al.

[75] ont montré qu'au moins 15% des GEU se résolvent spontanément sans recours à l'intervention chirurgicale et peuvent donc bénéficier d'une expectative. Concernant les complications, aucune morbidité infectieuse ou hémorragique n'a été rapportée au cours de la prise en charge des GJLI par une expectative [6-8].

#### *B- L'intervention chirurgicale :*

La coelioscopie diagnostique et le curetage utérin sont les deux types d'interventions chirurgicales les plus pratiqués pour le diagnostic de l'issue des GJLI.

#### **1- La coelioscopie diagnostique :**

L'absence de GIU à l'EEV avec un taux de  $\beta$ -hCG supérieure à une valeur seuil est une indication à la coelioscopie diagnostique [42]. Cependant une telle stratégie peut accroître le nombre de coelioscopies blanches et induire une fausse rassurance des patientes puisque des GEU peuvent se voir avec un taux bas de  $\beta$ -hCG [42]. Aussi, certaines résolutions spontanées et GIU peuvent se voir avec un taux élevé de  $\beta$ -hCG. La coelioscopie devrait être réservée aux patientes présentant des signes cliniques alarmants (reprise des douleurs, défense pelviennes) ou échographiques (hémopéritoine, masse latéro-utérine évoquant une GEU) ou à des cas particuliers comme un utérus myomateux qui peut réduire la capacité de visualiser une grossesse à l'EEV [74].

Dans une étude prospective incluant 363 GJLI, seule une femme (0.3%) a bénéficié d'une coelioscopie diagnostique pour localiser la grossesse [73]. Cependant, des taux supérieurs à 29% d'interventions ont été rapportés [7, 8]. En fait le taux de coelioscopies diagnostiques varie selon les centres et dépend en grande partie de la qualité des échographes disponibles. Bien que la coelioscopie ait été considérée comme un examen de référence pour le diagnostic de GEU, elle présente des limites. En effet, elle ne confère pas une sensibilité de 100%.

Quelques GEU jeunes sont très petites pour être visualisées lors de la coelioscopie (faux négatifs) et une proportion de GEU se résolvent spontanément et ne sont jamais visualisées.

#### **2-Le curetage utérin :**

Stovall et al utilisent les données de l'échographie pour la réalisation d'un curetage utérin après exclusion d'une GIU. Cette étude exclue la viabilité d'une GIU sur la base d'un taux bas de progestérone ou d'une élévation sub-optimale du taux de  $\beta$ -hCG à 48h [80, 81]. Selon ce protocole, si la décroissance des taux de  $\beta$ -hCG ne dépasse pas 15% après curetage ou augmente dans les 8 à 12 heures après curetage, le diagnostic de GEU est retenu.

Des critères biochimiques définissent la non-viabilité des GJLI ont été évaluées par Condous et al pour éviter une interruption accidentelle d'une GIU viable par un curetage utérin [82] :

- Elévation de  $\beta$ -hCG de moins de 66% en 48 heures.
- Un taux de  $\beta$ -hCG > 2000 UI/l ou un taux initial de  $\beta$ -hCG < 2000 UI/l avec une élévation du taux de  $\beta$ -hCG de moins de 35% à 48 heures.
- Une élévation du taux de  $\beta$ -hCG de moins de 50% après plus que 48 heures.

En utilisant les 3 critères précédents pour définir la non-viabilité, Condous et al. ont conclu respectivement que 12,3%, 1,2% et 0,5% de femmes ont eu une interruption accidentelle de leur GIU viable après curetage [82]. Le curetage utérin ne devrait pas être donc de pratique courante dans la prise en charge des femmes ayant une GJLI. Il peut cependant avoir une place pour le diagnostic du siège de la grossesse en cas de résolution spontanée, une fois le diagnostic d'une GIU viable a été éliminé [83]. Selon Barnhart et al, la présomption qui considère une GEU devant l'absence d'image échographique de GIU n'est pas justifié. Dans leur étude récente, ils ont montré que cette présomption est imprécise chez 40% des cas [83]. En 1987, Ollendorff et al. [84] ont porté le diagnostic de GEU devant l'absence de villosités chorales à la biopsie de l'endomètre. Pour d'autres auteurs, un curetage utérin ne doit être indiqué qu'en cas de persistance de la GJLI qui représente seulement 2% parmi les patientes ayant une GJLI [70]. Dans ce cas le curetage utérin est réalisé avant d'administrer le traitement médical à base de Méthotrexate [75].

---

#### **CONCLUSION**

---

Une GJLI est un terme descriptif classant les femmes ayant un test de grossesse positif sans évidence de grossesse intra ou extra utérine à l'échographie endo-vaginale initiale. Une GJLI ne signifie pas une grossesse ectopique cependant, une proportion de cette grossesse serait de siège extra utérin. En fait la majorité des GJLI sont des grossesses arrêtées ou bien des grossesses IU encore jeunes pour être visualisés à l'échographie. Le dilemme dans la prise en charge des GJLI est de ne pas augmenter la morbidité liée à une GEU méconnue sans pour autant augmenter le taux d'interventions chirurgicales pour identifier le siège de la grossesse avec la morbidité qui en découle. L'expectative paraît l'option la plus sage dans la prise en charge de cette entité, le dosage des taux sériques des  $\beta$ -hCG

à 48 heures d'intervalle associé ou non à un dosage unique de la progestérone ainsi que la répétition des échographies endovaginales pourrait identifier l'issue finale de la grossesse dans la majorité des cas. Les autres marqueurs biochimiques

nécessitent encore une évaluation. Les modèles mathématiques sont d'un grand apport dans la rationalisation du suivi de ces femmes, mais leur efficacité doit être évalué par des études multicentriques.

## Références

- Hahlin M, Sjoblon P, Lindblom B. Combined use of progesterone and human chorionic gonadotropin determinations for differential diagnosis of very early pregnancy. *Fertil Steril* 1991; 55: 492-96.
- Stovall TG, Ling Fw. Ectopic pregnancy diagnostic and therapeutic algorithms minimizing surgical intervention. *J Reprod Med* 1993; 38: 807-12.
- Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Comparison of abdominal and vaginal sonography in suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 770-4.
- Fossum GT, Davajan V, Kletzky OA. Early detection of pregnancy with transvaginal U S. *Fertil Steril* 1988; 49: 788-91.
- Nyberg D A, Laing Fc, Filly RA. Threatened abortion: Sonographic distinction of normal and abnormal gestation sacs. *Radiology* 1986; 158: 397-400.
- Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, Woelfer B, Jurkovic D. The expectant management of women with pregnancies of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 231-6.
- Hahlin M, Thorburn J, Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. *Hum Reprod* 1995; 10: 1223-7.
- Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, Lawrence A, Elson J, Jurkovic D. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 158-63.
- Hajenius PJ, Mol BW, Ankum WM et al. Clearance curves of serum human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of persistent trophoblast. *Hum Reprod* 1995; 10: 683-87.
- Condous G, Kirk E, Van calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Failing pregnancies of unknown location : a prospective evaluation of the human chorionic gonadotrophin ratio. *Br J Obstet Gynecol* 2006; 113: 521-7.
- Condous G, Timmerman D, Goldstein S, Valentins L, Jurkovic D, Bourne T. Pregnancies of unknown location : consensus statement .*Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:121-22.
- Kirk E, Bourne T. Pregnancy of unknown location. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009; 19: 80-3.
- Barnhart akt, Van Mello NM, Bourne T et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 2011;95:857-66.
- Condous G, Kirk E, Lu C et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 770-5.
- Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlyncx JV, Lammes FB. Transvaginal sonography and human chorionic gonadotrophin measurements in suspected ectopic pregnancy: a detailed analysis of a diagnostic approach. *Hum Reprod* 1993; 8: 1307-11.
- Kirk E, Daemen A, Papageorghiou AT et al. Why are some ectopic pregnancies characterized as pregnancies of unknown location at the initial trans vaginal ultrasound examination? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 1150-4.
- Hajenius PJ, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM, Lammes FB. Suspected ectopic pregnancy: expectant management in patients with negative sonographic findings and low serum hCG concentrations. *Early Pregnancy* 1995; 1: 258-62.
- Condous G, Okaro E, Bourne T. Pregnancies of unknown location: diagnosis dilemmas and management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 568-73.
- Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/L (IRP). *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 904-8.
- Condous G, Okaro E, Khalid A et al. A prospective evaluation of a single-visit strategy to manage pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2005; 20: 1398-403.
- Condous G, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels for the investigation of pregnancies of unknown location. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 86: 351-7.
- Condous G, Okato E, Bourne T. The conservative management of early pregnancy complications: a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:420-30.
- Barnhart K, Sammel M, Gracia C, Chittams J, Hummel A, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006; 86: 36-43.
- Couque N, Frossard C, Briffa JM, Sedrati L, Dumont JP. Intérêt du dosage de la progestérone sérique dans la prise en charge des grossesses anormales (grossesse extra-utérine, fausses couches spontanées) au cours du premier trimestre. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2003; 18: 152-7.
- Herlicoviez M, Barjot P, Lucas V, Six T, Von Theobald P. Conduite à tenir devant des métrorragies du premier trimestre de la grossesse. *EMC Gynécologie Obst (Elsevier Masson SAS, Paris)*, 1995: 5-049-D-16.
- Ingrand J. : Gonadotrophine chorionique (hCG) et sous-unité bêta libre : *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie Clinique/Biochimie* : 90-10-0495, 2007.

27. Condous G. The management of early pregnancy complications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 37-57.
28. Barnhart K. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. *Obstet Gynecol* 1994; 84:1010-5.
29. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 156-61.
30. Wojak JC, Clayton MJ, Nolan TE. Outcomes of ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy: Dependence on observer experience. *Invest Radiol* 1995; 30: 115-7.
31. Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S et al. Serum human chorionic gonadotropin measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when trans vaginal sonography is inconclusive. *Fertil Steril* 1998; 70: 972-81.
32. Barnhat KT, Simhan H, Kamethe SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 583-7.
33. Kirk E, Daemen A, Papageorgiou AT et al. Why some ectopic pregnancies characterised as pregnancies of unknown location at the initial trans vaginal ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87: 1150-54.
34. Braunstein GD, Karow WG, Gentry WC, Razor J, Wade ME. First-trimester chorionic gonadotropin measurements as an aid in the diagnosis of early pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 25-32.
35. Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy. *Fertil Steril* 1982; 37: 773-8.
36. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 162-6.
37. Silva C, Sammel MD, Zhou L et al. Human chorionic gonadotrophin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 605-10.
38. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF et al. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 50-5.
39. Seeber BE, Sammel MD, Guo W et al. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86: 454-9.
40. Barnhart K, Sammel MD, Chung K et al. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 975-81.
41. Condous G, Timmerman D, Goldstein S et al. Pregnancies of unknown location: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 121-2.
42. Barnhart K, Sammel MD, Chung K et al. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 975-81.
43. Dupuis O, Clerc J, Madelenat P, Golfier F, Raudrant D. Grossesse extra-utérine. *EMC Gynécologie Obstétrique* (Elsevier Masson SAS, Paris), 2009 : 5-032- A-30.
44. Bignardi T, Condous G, Alhamdan D et al. The hCG ratio can predict the ultimate viability of the intrauterine pregnancies of uncertain viability in the pregnancy of unknown location population. *Hum Reprod* 2008; 23:1964-7.
45. Mildwisky A. Chorionic gonadotrophin and progesterone levels in ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 50:145-7.
46. Milwidsky A, Segal S, Menashe M. Corpus luteum function in ectopic pregnancy. *Int J Fertil* 1984; 2: 244-6.
47. Daily CA, Laurent SL, Nunley WC. The prognostic value of serum progesterone and quantitative beta-human chorionic gonadotropin in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 380-3.
48. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, Van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13: 3220-7.
49. Shepherd R, Patton PE, Novy MJ, Burry KA. Serial  $\beta$ -hCG measurements in the early detection of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 476-7.
50. Gelder MS, Boots LR, Younger JB. Use of a single random serum progesterone value as a diagnostic aid for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1991; 55: 497-500.
51. Monnier-Barbarino P. Grossesse extra-utérine : apport des examens paracliniques hors échographie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 (Supp 3 ): 39-53.
52. Isaacs JD, Whitworth NS, Cowan BD. Relative operating characteristic analysis in reproductive medicine: comparison of progesterone and human chorionic gonadotropin doubling time as predictors of early gestational normalcy. *Fert Steril* 1994; 62: 452-5.
53. Perkins SL, Al-Ramahi M, Claman P. Comparison of serum progesterone as an indicator of pregnancy nonviability in spontaneous pregnant emergency room and infertility clinic patient populations. *Fertil Steril* 2000; 73: 499-504.
54. Buckley RG, King KJ, Disney JD, Riffenburgh RH, Gorman JD, Klausen JH. Serum progesterone testing to predict ectopic pregnancy in symptomatic first-trimester patients. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 95-100.
55. Gracia CR, Barnhart KT. Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 464-70.
56. Couque N, Frossard C, Briffa JM, Sedrati L, Dumont JP. Intérêt du dosage de la progestérone sérique dans la prise en charge des grossesses anormales (grossesse extra-utérine, fausses couches spontanées) au cours du premier trimestre. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2003; 18: 152-7.
57. Duncan WC. Measurement of creatine kinase activity and diagnosis of ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 233-7.
58. Lavie O, Beller U, Neuman M et al. Maternal serum creatine kinase: a possible predictor of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1149-50.
59. Chandra L. Maternal serum creatinine kinase as a biochemical marker of tubal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 21-3.
60. Condous G, Kirk E, Syed A et al. Do levels of serum cancer antigen 125 and creatine kinase predict the outcome in pregnancies of unknown location? *Hum Reprod* 2005; 20: 3348-54.
61. Kobayashi F, Takashima E, Sagawa N et al. Maternal serum CA125 levels in early intrauterine pregnancies and tubal pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 252: 185-9.

62. Prakash A, Laird S, Tuckerman E et al. Inhibin A and activin A may be used to predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2005; 83(6): 1758-63.
63. Muttukrishna S, Jauniaux E, Greenwold N et al. Circulating levels of inhibin A, activin A and follistatin in missed and recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2002; 17: 3072-8.
64. Al-Azemi M, Ledger WL, Diejomaoh M et al. Measurement of inhibin A and inhibin pro-alphaC in early human pregnancy and their role in the prediction of pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2003; 80: 1473-9.
65. Florio P, Severi FM, Bocchi C et al. Single serum activin A testing to predict ectopic pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1748-53.
66. Seifer DB, Lambert-Messerlian GM, Canick JA et al. Serum inhibin levels are lower in ectopic than intrauterine spontaneously conceived pregnancies. *Fertil Steril* 1996; 65: 667-9.
67. Kirk E, Papageorghiou AT, Van Calster B, et al. The use of serum inhibin A and activin A levels in predicting the outcome of "pregnancies of unknown location". *Hum Reprod* 2009; 24: 2451-6.
68. Chetty M, Sawyer E, Dew T, Chapman AJ, Elson J. The use of novel biochemical markers in predicting spontaneously resolving pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2011; 18(1): 1-6.
69. Zorn JR, Riskey F, Mignot T, Boyer P, Guichard A, Cedard L. Diagnostic ultra-précoce de la grossesse extra-utérine : méthodes et indications. *Gynécologie* 1989; 40: 363-7.
70. Condous G, Okaro E, Khalid A et al. The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2004; 19: 1900-10.
71. Condous G, Van Calster B, Kirk E et al. Prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 680-7.
72. Kirk E, Condous G, Haider Z et al. The practical application of a mathematical model to predict the outcome of pregnancies of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 311-5.
73. Kirk E, Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2007; 22: 1744-50.
74. Kirk E, Bourne T. Pregnancy of unknown location. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009; 19: 80-3.
75. Beucher G, Beillat T, Dreyfus M. Prise en charge des fausses couches spontanées du premier trimestre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32: 5-21.
76. Condous G, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels for the investigation of pregnancies of unknown location. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 86: 351-7.
77. Cacciatore B, Ylostalo P, Stenman UH et al. Suspected ectopic pregnancy: ultrasound findings and hCG levels assessed by an immunofluorometric assay. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 497-502.
78. Mol BW, Van der Veen F. Results of expectant management of women early pregnancy and unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 231-6.
79. Dart RG, Mitterando J, Dart LM. Rate of change of serial beta-human chorionic gonadotropin values as a predictor of ectopic pregnancy in patients with indeterminate trans vaginal ultrasound findings. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 703-10.
80. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1992; 57: 456-8.
81. Stovall TG, Ling FW, Carson SA et al. Non-surgical diagnosis and treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1990; 54: 537-48.
82. Condous G, Kirk E, Lu C et al. There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. *Hum Reprod* 2006; 21: 2706-10.
83. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 505-10.
84. Ollendorff DA, Fejgin MD, Barzilai M, Be-Non I, Gerbie AB. The value of curettage in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 71-2.