

## Comment prédire la résolution spontanée des grossesses jeunes ?

Monia Malek-mellouli, Ons Zouch, Fethi Ben Amara, Khaled Néji, Manel Mbarki, Maher Nasr, Atef Youssef, Hédi Reziga

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

M. Malek-mellouli, Ons Zouch, F. Ben Amara, K. Néji, M. Mbarki,  
M. Nasr, A. Youssef, H. Reziga

M. Malek-mellouli, Ons Zouch, F. Ben Amara, K. Néji, M. Mbarki,  
M. Nasr, A. Youssef, H. Reziga

Comment prédire la résolution spontanée des grossesses jeunes ?

How to predict spontaneous resolution of early pregnancies?

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°05) : 304-309

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°05) : 304-309

### R É S U M É

**Prérequis :** La prise en charge des complications des grossesses jeunes a été révolutionnée par l'essor de sondes endovaginales modernes et par la rapidité des dosages hormonaux.

**But :** Identifier des paramètres diagnostiques cliniques, biologiques et échographiques

prédictifs de la résolution spontanée des grossesses jeunes.

**Méthodes :** Etude prospective observationnelle intéressant les patientes ayant un test de grossesse positif sans visualisation de la grossesse à l'échographie endovaginale. Tous les paramètres recueillis lors de la visite initiale sont testés par analyse uni-variée puis multi-variée pour dégager les paramètres prédictifs la résolution spontanée de la grossesse.

**Résultats :** Un total de 2675 patientes est inclus dans l'étude. Dans 94 cas (4 %) la localisation de la grossesse était indéterminée. L'analyse uni-variée met en évidence 4 paramètres prédictifs de la résolution spontanée : l'absence de douleurs pelviennes ( $p=0,036$ ), Une épaisseur de l'endomètre  $< 12$  mm ( $p=0,021$ ), un taux de  $\beta$ -hCG initial  $< 1000$  UI/l ( $p=0,015$ ) et un taux de progesterone sérique  $< 29$  nmol/l ( $p<0,001$ ).

**Conclusion :** Les femmes ayant une forte probabilité d'avoir une résolution spontanée de leurs grossesses peuvent bénéficier d'une surveillance espacée jusqu'à négativation des taux de  $\beta$ -hCG.

### Mots - clés

Grossesse jeune; complications; résolution spontanée.

### S U M M A R Y

**Background:** Assessment of early pregnancy is indicated in women with suspected abnormalities. It is based on biochemical assessment and on trans vaginal sonography .

**Aim:** To identify clinical, biological and ultrasonographic parameters that are predictive of spontaneous pregnancy resolution.

**Methods:** A prospective observational study was performed interesting women with a positive pregnancy test without visualization of the pregnancy on the initial scan. All parameters measured during the initial visit were tested by univariate and multivariate analysis to identify parameters predicting spontaneous resolution of pregnancy.

**Results:** A total of 2675 women were included in the study. In 94 cases (4 %) the location of pregnancy was unknown. Univariate and multivariate analysis showed that four parameters contributed significantly to the predictive power of the logistic model: Absence of pain ( $p=0,036$ ), endometrial thickness  $< 12$  mm ( $p=0,021$ ), initial serum  $\beta$ hCG level  $< 1000$  UI/l ( $p=0,015$ ) and progesterone level  $< 29$  nmol/l ( $p<0,001$ ).

**Conclusion:** Women with a high probability of spontaneous resolution of their pregnancies can benefit from a spaced monitoring until the rate of  $\beta$ -hCG will be negative.

### Key - words

Early pregnancy; complications; spontaneous resolution.

La prise en charge des complications des grossesses jeunes a été révolutionnée par l'essor de sondes endovaginales modernes et par la rapidité des dosages hormonaux. Les patientes présentant une complication précoce de la grossesse (fausse couche spontanée, grossesse arrêtée, grossesse extra-utérine ...) peuvent être initialement évaluées par les tests biochimiques [1, 2] et l'échographie endovaginale (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]. Ainsi, la grossesse jeune de localisation indéterminée (GJLI) est une entité qui ne peut être définie qu'après la réalisation de l'EEV : Il s'agit d'un test de grossesse positif avec absence de signes échographiques de grossesse intra ou extra-utérine ou d'image de rétention. En dehors de tout contexte d'urgence, l'expectative est l'option la plus sage pour la prise en charge de ces grossesses, sous couvert d'une surveillance clinique, échographique et biologique stricte, tout en sachant que la résolution spontanée de ces grossesses est l'issue la plus fréquente [4-6]. Bien qu'une minorité de ces patientes soient porteuses d'une grossesse extra-utérine, la majorité est soumise à des procédés diagnostiques, parfois invasifs, vu le risque de méconnaître une grossesse ectopique qui peut engager leur pronostic vital avec une morbidité et une mortalité non négligeable. En effet, près de 29 % des patientes avec une GJLI nécessiteront une intervention chirurgicale à cause de l'aggravation des signes cliniques ou de la non résolution de la grossesse [7]. Plusieurs modèles diagnostiques ont été proposés pour identifier les grossesses ayant le plus de chances de se résoudre spontanément.

Le but de cette étude prospective est d'étudier l'issue de la grossesse dans un groupe de femmes ayant une GJLI et d'évaluer la valeur des différents paramètres cliniques, échographiques et biologiques, recueillis lors de la visite initiale, dans la prédiction de la résolution spontanée de ces grossesses.

## PATIENTS ET METHODES

C'est une étude prospective observationnelle de femmes porteuses d'une GJLI. Les patientes ont été admises au service « B » du Centre de Maternité et de Néonatalogie la Rabta de Tunis par le biais de la consultation externe ou des urgences. Ces femmes ont consulté pour aménorrhée et/ou douleur pelvienne et/ou des métrorragies ou bien elles ont été référées par d'autres centres ou par des médecins de libre pratique pour suspicion d'une complication de la grossesse à un stade précoce. Après un interrogatoire et un examen clinique minutieux, toutes les patientes ont bénéficié d'un test plasmatique qualitatif de  $\beta$ hCG (The hCG one step pregnancy test strip [urine/serum]), permettant ainsi le diagnostic précoce de la grossesse. Ce test utilisant un anticorps monoclonal, a une sensibilité de plus de 99 % lorsque le taux sérique est supérieur ou égale à 25 UI/l. L'EEV a été réalisée à l'aide d'une sonde de 7,5 MHz (Logic 400 Pro series, GE ultrasound Europe ; Beethovenstrasse 239, 42665 solingen, Germany).

Ont été incluses dans l'étude toutes les patientes ayant à la visite initiale un test de grossesse positif avec absence d'image évidente de grossesse intra utérine à l'échographie, d'image de rétention de produit de conception ou d'image de grossesse extrautérine (GEU). Toutes les patientes avaient conçu spontanément et ne recevaient pas de progestatifs exogènes. Nous avons exclu du protocole les femmes qui avaient:

- Une structure intra utérine pouvant correspondre à un sac gestationnel ou à un pseudo sac nécessitant une vérification ultérieure.
- Une masse annexielle prêtant à confusion avec une GEU.
- Une instabilité hémodynamique.
- Des signes indirects d'une grossesse de localisation spécifique (exemple : hémopéritoine).
- Un produit de conception à l'examen au spéculum.

Les patientes éligibles ont été hospitalisées et ont été mises sous surveillance clinique (pouls, tension artérielle, symptomatologie douloureuse, état abdominal, saignement). Un prélèvement sanguin a été effectué pour dosage quantitatif des  $\beta$ hCG et de la progestéronémie. Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich à une détection finale en fluorescence (ELFA). Les taux sériques de  $\beta$ hCG ont été mesurés en utilisant de la Troisième Norme Internationale 75/537 de l'OMS. Dans notre étude, la progestéronémie est exprimé en ng/ml ( $\text{nmol/l} = 3,1796 \times \text{ng/ml}$ ). Le dosage des  $\beta$  hCG a été refait toutes les 48 heures jusqu'à avoir un diagnostic final. Une EEV a été refaite toutes les 48 heures ou devant l'aggravation de la symptomatologie clinique. Le diagnostic de grossesse normale a été posé devant la présence d'un sac gestationnel intra utérin normalement évolutif avec apparition d'une activité cardiaque embryonnaire lors des échographies ultérieures. Le diagnostic de fausse couche spontanée a été fait soit histologiquement après révision utérine soit à l'échographie dans les grossesses qui ont évolué avec un sac gestationnel intra utérin puis se sont arrêtées au premier trimestre. Le diagnostic de grossesse ectopique a été fait à la coelioscopie et par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Cependant pour les femmes ayant reçu un traitement médical, le diagnostic a été fait sans confirmation histologique. La résolution spontanée de la grossesse a été définie par une chute progressive des taux de  $\beta$ hCG jusqu'à négativation avec résolution complète des signes cliniques sans recours à une intervention thérapeutique. Le siège exact de la grossesse demeure indéterminé.

Les données enregistrées ont inclus l'âge de la femme, la date des dernières règles, les antécédents gynéco-obstétricaux (y compris l'histoire d'infection, d'infertilité et de la contraception) et les taux sériques de  $\beta$ hCG et de progestérone. L'absence ou la présence de métrorragies, la douleur pelvienne et l'épaisseur de l'endomètre ont été également enregistrés.

Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS pour Windows (Version 11.5). Le test de chi 2 de Pearson, et le test exact de Fischer ont été utilisés pour comparer les pourcentages. Les tests de Student et d'Anova ont été utilisés pour la comparaison des moyennes. La différence a été considérée comme statistiquement significative lorsque  $p$  est  $< 0,05$ . L'analyse univariée et l'analyse multivariée de

régression logistique ont été effectuées afin d'identifier les paramètres prédictifs de la résolution spontanée de la grossesse. Une comparaison des puissances prédictives des différents paramètres et une équation logistique finale ont été faites au moyen de la courbe du receiver operating characteristic (ROC) en utilisant GraphROC® pour Windows.

## RÉSULTATS

Du mois d'Août 2007 au mois de février 2009, 2675 femmes ont été examinées pour une complication précoce de la grossesse. Le diagnostic de grossesse intra utérine (GIU) normale a été posé chez 1990 patientes (74 %), 513 (19 %) d'entre elles ont eu une fausse couche spontanée et 78 (3 %) avaient une GEU authentique. Chez 94 femmes (4 %) la localisation de la grossesse n'a pas été identifiée à la première visite. Ce sont ces patientes qui ont été incluses dans notre étude. Soixante et une patientes présentant une GJLI (65 %) ont consulté pour des métrorragies avec ou sans douleurs pelviennes, 23 patientes avaient des douleurs pelviennes isolées (25 %). Les 10 patientes restantes (11 %) avaient une aménorrhée sans autres signes associés. Le suivi de ces patientes nous a permis de retenir le diagnostic de GIU normale dans 19 % des cas (18 cas), de FCS chez 18 % des cas (17 cas) et de résolution spontanée de la grossesse dans 20 % des cas (19

cas). Le diagnostic de GEU a été retenu dans 43 % des cas soit 40 patientes. Trente et un de ces patientes ont bénéficié d'un traitement médical à base de Méthotrexate. Dans 28 cas (29,8%), ce traitement a été couronné par le succès. Une coelioscopie a été indiquée pour échec du traitement médical avec réalisation d'une salpingectomie dans 2 cas et d'une salpingotomie dans le cas restant. Une coelioscopie de première intention a été réalisée chez 9 patientes avec un traitement radical dans 5 cas et un traitement conservateur chez 4 patientes. Au total, une intervention chirurgicale a été indiquée chez 12 patientes (7,8 %). La durée moyenne de suivi est de 8,2 jours (1-32 j). Le diagnostic d'une grossesse normale a été fait après 4,6 jours en moyenne (1-12 j). Celui de la GEU a été fait après 3,8 j (1 à 13 j) et pour les cas de fausses couches consommées le diagnostic a été fait après 8,3 j (4-16 j). La résolution complète a été observée après 9,3 jours (2-32 j). Dans notre étude aucune femme n'a présenté d'état de choc ni des métrorragies de grande abondance et aucune patiente n'a eu besoin de transfusion sanguine. Aucun cas d'infection clinique n'a été détecté. En comparant l'issue « résolution spontanée » et les autres issues (GEU, avortement et grossesse normale) regroupées, nous avons identifié 4 facteurs de risque de la résolution spontanée : le taux des  $\beta$ hCG sériques ( $p=0,015$ ), la progestéronémie ( $p < 0,001$ ), l'épaisseur de l'endomètre ( $p=0,021$ ) et les douleurs pelviennes ( $p=0,036$ ) (Tableau 1).

**Tableau 1** : Comparaison des différents paramètres entre résolution spontanée et les autres issues de la grossesse.

Variables	Résolution Spontanée N = 19 ; 20%	Avortement N = 17 ; 18%	GEU N = 40 ; 43%	Grossesse Normale N = 18 ; 19 %	P global	Signification Statistique des différences Résolution spontanée Versus autres issues
Age* : années	32,9 (23-40)	31,7 (23-43)	32,1 (18-44)	27,2 (21-35)	0,003	0,128
Terme* : jours	42,8 (28-81)	56,6 (35-80)	43,2 (28-64)	41,7 (28-65)	0,001	0,394
Gestité*	2,6 (2-6)	3,3 (1-10)	2,6 (1-7)	1,8 (0-4)	0,070	0,939
Parité*	1,2 (0-7)	1,3 (0-4)	0,8 (0-3)	0,6 (0-3)	0,181	0,237
Antécédent de FCS*	0,26 (0-2)	0,47 (0-2)	0,48 (0-3)	0,28 (0-1)	0,590	0,360
Antécédent d'IVG *	0,2 (0-2)	0,5 (0-5)	0,2 (0-2)	0 (0-0)	0,194	0,889
Antécédent de GEU *	0,1 (0-1)	0 (0-0)	0,1 (0-2)	0,1 (0-1)	0,682	0,850
Nombre d'enfants vivants *	1,1 (0-5)	1,3 (0-4)	0,7 (0-3)	0,5 (0-3)	0,117	0,354
Antécédent de CS*	0,2 (0-1)	0,2 (0-1)	0,3 (0-2)	0 (0-0)	0,243	0,095
Métrorragies** + Douleur Douleur **	74% 5%	12% 12%	28% 23%	83% 61%	< 0,001 TNV	0,37 0,036
Epaisseur moyenne de l'endomètre* mm	9,3 (5,2-22)	11,8 (5-20)	10,7 (4,60-20)	15,2 (8,40-28)	0,001	0,003
$\beta$ hCG sérique initiale* UI/l	337,5 (6-1837)	1106,9 (52-5229)	1856,6 (53,9-15345)	2962,5 (243-13034)	0,014	0,015
Progestéronémie* ng/ml	2,9 (0,5-18,36)	3,4 (0,74-15,94)	12,9 (1-80)	15,4 (1,41-30,9)	0,001	<10-3

FCS : fausse couche spontanée, IVG : interruption volontaire de grossesse, CS : césarienne, TNV : Test non valide, GEU: grossesse extra-utérine.

\* Paramètres exprimés en moyenne (extrêmes)

\*\* Paramètres exprimés en pourcentage.

Le tableau 2 rapporte les odds ratio (OR) bruts correspondant aux 4 facteurs prédictifs identifiés lors de l'analyse univariée. Nous avons établi une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) pour la  $\beta$ -hCG, la progestéronémie et l'épaisseur de l'endomètre afin de rechercher un seuil discriminant l'issue « résolution spontanée » des autres issues considérées ensemble (Tableau 3). Un seuil de  $\beta$ -hCG initial à 1000 UI/l permettait de prédire la résolution spontanée des GJLI ( $p < 0,05$ ) avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 51%. L'Odds-Ratio était de 18 [IC 95% : 2,34-145,61] : une patiente qui avait un taux initial de  $\beta$ -hCG  $< 1000$  UI/l a 18 fois plus de chance de présenter une résolution spontanée de sa grossesse que les patientes qui avaient un taux initial de  $\beta$ -hCG  $> 1000$  UI/l. Un seuil de progestéronémie initial à 29 nmol/l (9 ng/ml) permettait de prédire la résolution spontanée des GJLI avec un Odds-Ratio de 17 [IC 95% : 2,14-134,37]. Un taux de progestérone  $< 29$  nmol/l (9 ng/ml) prédit la résolution spontanée avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 49%.

**Tableau 2 :** Les Odds ratios bruts des facteurs prédictifs de la résolution spontanée.

Paramètres	OR	IC 95 %	P
Progestéronémie	17	2,14 - 137,37	0,001
$\beta$ -hCG initiale	18	2,35 - 145,62	$< 0,001$
Epaisseur de l'endomètre	4	1,08 - 11,72	0,03
Douleurs pelviennes	7	0,88 - 55,80	0,036

**Tableau 3 :** Etude univariée des paramètres qui permettant la prédiction de la résolution spontanée

Variables	Zone sous la courbe ROC	Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité
Endomètre mm	0,72	12	79%	49%
$\beta$ -hCG UI/l	0,81	1000	95%	51%
Progestéronémie ng/ml	0,82	9	95%	49%

Une épaisseur de l'endomètre inférieure à 12 mm permet de prédire une résolution spontanée des GJLI ( $p=0,03$ ) avec un Odds ratio de 4 [IC95% :1,07-11,72]. Un seuil d'épaisseur de l'endomètre de 12 mm prédit la résolution spontanée avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 49%. L'absence de douleur à la consultation initiale permet la prédiction de la résolution spontanée avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 28%. L'étude multivariée a permis de dégager les paramètres directement liés à la prédiction de la résolution spontanée de la grossesse (Tableau 4). Seul la progestéronémie s'est avérée un facteur indépendant dans la prédiction de la résolution spontanée avec une différence statistiquement

significative ( $p=0,042$ ). Les autres facteurs n'interviennent pas directement pour la prédiction de la résolution spontanée.

**Tableau 4 :** Etude multivariée des facteurs prédictifs de la résolution spontanée.

Variables	Wald	P	OR	IC 95% pour OR ajusté	
				Ajusté Inférieur	Supérieur
Endomètre	0,793	0,373	1	0,92	1,26
$\beta$ -hCG initial	3,098	0,078	1	1	1,003
Progestérone	4,138	0,042	1	1,006	1,36
Douleur	0,047	0,828	1	0,27	5,15

Wald : test statistique utilisé pour vérifier si le facteur intervient directement dans la survenue de la résolution spontanée.

## DISCUSSION

Notre étude confirme l'intérêt de l'échographie endovaginale dans le diagnostic des complications survenant au cours des grossesses jeunes [4, 8]. En effet, la localisation exacte de la grossesse a été confirmée dans 96 % des cas grâce à l'EEV. Le taux de GJLI à la consultation initiale varie de 8 à 31 % [4-7]. Dans notre étude, la résolution spontanée a concerné 20 % des GJLI. Ce taux est inférieur à celui rapporté par les autres études et qui varie de 50 à 69 % [4, 7, 9, 10]. Cependant la prévalence de la grossesse ectopique au cours de notre étude était de 43 % ce qui se situe à la limite supérieure des taux rapportés par la littérature (7 à 42,8 %) [4, 7, 9, 11]. Cette différence peut être expliquée par un biais de recrutement puisque notre institution représente un centre de référence avec des transferts provenant aussi bien des secteurs privés que des secteurs publics. Le diagnostic de GEU n'était pas confirmé histologiquement dans certains cas. Nous avons considéré les patientes ayant un taux stable de  $\beta$ -hCG ( $< 1000$  UI/l) en plateau, en l'absence d'image échographique évocatrice de GEU comme des grossesses ectopiques. Le taux d'interventions chirurgicales pour le diagnostic de l'issue final de la grossesse jeune varie de 0,3 % à 29 % [7, 9, 12]. Banerjee et al [9] rapportent un taux d'interventions de 9 % nettement réduit par rapport à celui avancé lors d'une étude précédente [4] de 23 % pouvant être expliqué par l'acquisition de plus d'expérience par cette équipe dans la prise en charge des GJLI. La coelioscopie et le curetage utérin sont les deux interventions les plus pratiquées. Bien que la coelioscopie a 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 (fausse négative) et une proportion de GEU se résolvent spontanément et ne sont jamais visualisées. Le curetage utérin ne devrait pas être pratiqué de façon courante dans la prise en charge des femmes ayant une GJLI vu le risque d'interrompre une grossesse viable. Cependant il peut 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 [12]. Dans notre étude nous avons eu recours à un curetage utérin dans 3 cas (3,2%) et à une coelioscopie

diagnostique dans un cas (1,1%) pour localiser la grossesse soit un taux d'intervention de 4,3%. Cependant les autres coelioscopies pratiquées dans le cadre de cette étude étaient à visée thérapeutique devant des GEU authentiques. Aucune morbidité infectieuse ni hémorragique n'a été rapportée au cours de la prise en charge des GJLI [4, 7, 9]. Dans notre étude nous avons recensé trois cas d'échec du traitement médical de GEU par Méthotrexate avec fissuration tubaire. Aucune de ces patientes n'a nécessité de transfusion sanguine. Aucun cas d'infection clinique n'a été rapporté dans notre série. La majorité des GJLI est à faible risque de GEU regroupant ainsi les GIU et les grossesses arrêtées avec FCS. Une GJLI qui s'est arrêtée n'est pas nécessairement une GIU. Ces grossesses ne sont jamais visualisées à l'échographie, le taux de progestérone ne dépasse pas généralement 20 nmol/l avec des taux de  $\beta$ hCG qui vont dégresser jusqu'à annulation. Un faible taux sérique de progestérone peut à lui seul prédire quelle grossesse jeune de localisation indéterminée va être résolue spontanément sans recours à une intervention [9]. Ce faible taux peut éliminer aussi une GIU viable mais ne peut pas discriminer entre une FCS et une GEU(66). Pour d'autres auteurs un taux de progestérone sérique inférieur à 16 nmol/l (5 ng/ml) indique une grossesse non viable [2, 13-15].

Le curetage diagnostique pour différencier une GIU arrêtée d'une GEU a une valeur limitée pour Lindahl et al [16]. En effet 272 patientes avec suspicion de fausse couche ont bénéficié d'un curetage diagnostique. Les villosités chorales étaient absentes dans 20 % des cas et seulement le tiers de ces patientes présentait une GEU confirmée par coelioscopie. Banerjee et al [4], dans une étude prospective de 127 GJLI, suggèrent que la progestéronémie est le meilleur paramètre discriminant entre la résolution spontanée et les autres issues de la grossesse avec une valeur seuil de 10 nmol/l. La spécificité était de 95 % et la sensibilité de 75 %. Dans notre étude, parmi les différents paramètres recueillis à la visite initiale le taux de progestérone sérique était le meilleur paramètre discriminant entre la résolution spontanée de la grossesse et les autres issues. Une progestéronémie < 9 ng/ml (28 nmol/l) permet de prédire la résolution spontanée avec une sensibilité de 49 % et une spécificité de 95 % (P < 0,001). Lorsque la progestéronémie dépasse 28 nmol/l elle signe un développement normal de la grossesse dans la majorité des cas [1, 4, 17]. Cependant des grossesses ectopiques de développement normal ne peuvent être discriminées biochimiquement des grossesses normales [1, 17]. Une progestéronémie initiale > 60 nmol/l peut prédire une grossesse normale avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 95 %, une VPP de 85 % [9]. Ces résultats ont été comparables à d'autres études [18, 19]. Shepherd et al [20] ont montré que 10 % des grossesses ectopiques peuvent être viables avec une progestéronémie élevée. Dans notre étude, cinq (5,4%) grossesses ectopiques avaient une progestéronémie supérieure à 60 nmol/l.

Tous les auteurs s'accordent sur la valeur limite d'un dosage unique des  $\beta$ hCG à cause d'un chevauchement significatif entre les valeurs avec une issue totalement différente [4, 21]. Il a été aussi démontré que la cinétique des  $\beta$ hCG aide à la discrimination entre les différentes issues de la grossesse [7, 22]

mais ceci nécessite une hospitalisation de toutes les patientes durant au moins 48 heures. Au cours des GIU normales, le taux des  $\beta$ hCG va augmenter d'au moins 66 % de sa valeur initiale dans les 48 heures [23], mais l'application de cet algorithme n'est pas toujours fiable puisque près de 13% des grossesses ectopiques vont avoir une cinétique comparable à celle d'une GIU et 15% des GIU normales vont paraître comme pathologiques ce qui donne des résultats contradictoires et retarde le diagnostic au-delà de 48 heures [24]. Une ascension des taux de  $\beta$ hCG d'au moins 35% par rapport au taux initial a été récemment proposé pour minimiser le risque potentiel d'interrompre une grossesse viable [25]. Barnhart et al. [26] 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. Mol et al. [27] 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 est de 2 000 UI/l. En présence d'un épanchement ou d'une masse latéro-utérine, ce seuil doit être de 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 [27]. Pour Barnhart et al. [28], 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. Pour mieux prédire l'issue des GJLI, Condous et al [29] ont défini un rapport de  $\beta$ hCG ( $\beta$ hCG à 48 heures/  $\beta$ hCG à 0 heure). Ils ont établi qu'un seuil < 0,87 prédit la résolution spontanée des GJLI avec une sensibilité de 93,1 % et une spécificité de 90,8 %. En testant ce modèle prospectivement la sensibilité était de 92,7 % et la spécificité de 96,7 %.

Les métrorragies représentent un paramètre sensible mais peu spécifique dans la prédiction de la résolution spontanée des GJLI puisque la majorité des FC et des GEU sont révélées par des métrorragies. Cependant dans notre série l'absence de métrorragies est associée à une grossesse normale dans 83 % des cas alors que 27 % des GEU n'ont pas présenté une histoire de saignement, d'où l'importance d'une bonne surveillance à cause du risque de rupture cataclysmique d'une GEU malgré l'absence de symptomatologie. Pour Condous et al [29], 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. Dans notre étude, la douleur était un paramètre significatif dans la prédiction de la résolution spontanée (p = 0,036). Spandorfer et al [30] ont insisté sur la valeur de la mesure de l'épaisseur endométriale pour faire la part entre les

différents diagnostics. La GEU est associée à un endomètre fin et la GIU est associée à un endomètre épais. Dans notre étude, il y avait un chevauchement significatif entre les différents groupes ce qui limite sa valeur clinique dans la prédiction de l'issue finale.

### CONCLUSION

Les femmes ayant une forte probabilité d'avoir une résolution

spontanée de leurs grossesses peuvent bénéficier d'une surveillance espacée avec réduction des nombres de consultations.

Les ressources seront focalisées sur les autres patientes qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale.

### Remerciements :

Les auteurs tiennent à remercier le professeur Béchir Zouari (Département de médecine préventive à la faculté de médecine de Tunis) pour son aide dans l'étude statistique.

### Références

- Hahlin M, Sjoblom 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 : 770-74.
- 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.
- Condous G, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. Human chorionic gonadotropin and progesterone levels for the investigation of pregnancies of unknown location. *Int J Gynaecol obstet* 2004 ; 86 : 351-7.
- Kirk E, Condous G, Haider Z, et al. The practical application of a mathematical model to predict the outcome of pregnancies of unknown location (PULS). *Ultrasound obstet Gynecol* 2006 ; 27: 311-15.
- Hahlin M, Therburgn J, Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. *Hum Reprod* 1995; 10 : 1223-7.
- Enk L, Wikland M, Hammarberg K, Lindblom. The value of endovaginal sonography and urinary human chorionic gonadotropin tests for differentiation between intrauterine and ectopic pregnancy. *J clin ultrasound* 1990; 18: 73-8.
- 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 Gynaecol* 2001; 108 : 158-63.
- 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.
- Kirk E, Daemen A, Papageorgiou 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.
- Kirk E, Condous G, Bourne T. Pregnancies of unknown location. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 493-9.
- Radwanska E, Frankenberg J, Allen E, Plasma progesterone levels in normal and abnormal early human pregnancy. *Fertil steril* 1978; 30 : 398-402.
- 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.
- Carson S, Buster JE. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 1993 ; 329: 1174-81.
- Lindahl B, Ahlgren M. Identification of chorion villi in abortion specimens. *obstet Gynecol* 1986 ; 67 : 79-81.
- Stovall TG, Ling FW, Cope BJ, Buster JE. Preventing ruptured ectopic pregnancy with a single serum progesterone. *Am J obstet Gynecol* 1989; 160: 1425-31.
- Barnea ER, Oelsner G, Benveniste R, Romero R, Decherney AH. Progesterone, estradiol and  $\beta$ -human chorionic gonadotropin secretion in patients with ectopic pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62 : 529-31.
- Yeko TR, Gorrill MJ, Hughes LH, Rodi IA, Buster JE, Sauer MV. Timely diagnosis of early ectopic pregnancy using a single blood progesterone measurement. *Fertil Steril* 1987; 48 : 1048-50.
- Shepherd RW, Patton PE, Novy MJ, Burryka. Serial  $\beta$ hCG measurements in the early detection of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 417-20.
- Condous G. The management of early pregnancy complications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 ; 18 ; 1: 37-57.
- Kadar N, Romero R. Further observations on serial human chorionic gonadotropin patterns in ectopic pregnancies and spontaneous abortions. *Fertil steril* 1988; 50 : 367-70.
- Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol* 1981; 58 : 162-66.
- Ling FW, Stovall TG. Update on the diagnosis and management of ectopic pregnancy. In *advances in obstetrics and Gynecology*. I. Chicago : Mosby year book, 1994. p 55-83.
- 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.
- 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.
- 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.
- Barnhat KT, Simhan H, Kamethe SA. Diagnostic accuracy of ultrasound above and below the beta-hCG discriminatory zone. *Obstet Gynecol* 1999; 94 : 583-7.
- 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 gonadotropin ratio. *BJOG* 2006 : 521-27.
- Spandorfer SD, Barnhat KT. Endometrial stripe thickness as a predictor of ectopic pregnancy. *Fertil steril* 1988 ; 50 : 367-70.