

Grossesse de localisation indéterminée : comment la trouver ?

Dre MARTINE JACOT-GUILLARMOD^a, Dre ISALINE FRANCEY^b, Dr WAWRZYNIEC RIEDER^a et Pr PATRICE MATHEVET^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 1968-72 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.800.1968

Le début des grossesses est fréquemment accompagné de symptômes anormaux tels que douleurs pelviennes et métrorragies. Dans ces situations, il n'est pas rare de ne pas pouvoir identifier la grossesse et, en particulier, sa localisation même si le test de grossesse est nettement positif. De nombreuses approches clinique, biologique et échographique ont été proposées pour essayer de prédire la localisation et l'évolutivité de la grossesse suspectée, sans individualisation d'un outil vraiment fiable. Actuellement, le dosage de HCG à 48 heures d'intervalle reste un des meilleurs outils disponibles, mais il est concurrencé par des modèles mathématiques comme le M6. Ce dernier a démontré, selon notre expérience, une très bonne valeur prédictive avec aussi une capacité à réduire le suivi des patientes à faible risque évolutif, en permettant ainsi une baisse des coûts et de l'anxiété des patientes et soignants.

Pregnancy of undetermined location: how to find it?

Early pregnancy is frequently accompanied by abnormal symptoms such as pelvic pain and metrorrhagia. In these situations, it is quite frequent to be unable to identify the pregnancy and in particular its location, even if the pregnancy test is clearly positive. Many clinical, biological and ultrasound approaches have been proposed to try to predict the location and development of the suspected pregnancy, without the individualization of a truly reliable tool. Currently the HCG dosage at 48 heures-interval remains one of the best tools available, but it is challenged by mathematical models such as the M6 model. The M6 model has shown in our experience a very good predictive value with also an ability to reduce the follow-up of patients with low progressive risk, thus allowing a reduction in costs and anxiety for patients and caregivers.

INTRODUCTION

Les débuts de grossesse sont fréquemment associés à des phénomènes de douleurs pelviennes et/ou de saignements d'origine utérine (métrorragies). Cette problématique est bien sûr source d'inquiétudes chez les patientes, concernant en particulier la viabilité de la grossesse, ce qui déclenche des consultations médicales fréquentes dans ces situations.

L'examen clinique est, malheureusement, insuffisant pendant les 3 premiers mois de la grossesse pour déterminer sa présence et sa viabilité, dans l'immense majorité des cas. Aussi, le médecin doit faire appel à des examens complémentaires :

prises de sang avec dosages de différents marqueurs de gestation et/ou échographies endovaginales. Malgré la réalisation de ces explorations, les femmes concernées obtiennent une confirmation de grossesse sans cependant la visualisation de celle-ci, ni la détermination de sa viabilité.^{1,2}

Cette situation clinique fréquente est source de problématiques non négligeables.²⁻⁴

- Stress pour les patientes chez qui on ne peut ni confirmer la viabilité de la grossesse ni exclure une grossesse de localisation ectopique.
- Inquiétude des médecins qui souhaitent avoir un diagnostic précis et surtout exclure des situations à risques médicaux sévères, comme la grossesse extra-utérine (GEU).
- Répétition d'explorations cliniques, biologiques et échographiques qui majorent l'inquiétude, en particulier des patientes, mais qui sont aussi source d'un coût médical et sociétal important.

De nombreux travaux¹⁻⁶ ont été réalisés ces dernières années pour essayer d'élaborer des conduites à tenir et/ou des outils fiables afin d'améliorer la gestion des patientes dans cette situation difficile, mais aussi pour permettre aux médecins d'avoir des éléments objectifs qui les aident à simplifier et à optimiser la prise en charge des patientes présentant cette circonstance dénommée « grossesses de localisation indéterminée » (GLI).⁷

Cet article a pour but de faire la synthèse de la prise en charge actuelle des GLI.

DÉFINITION

La GLI est une grossesse non visualisée à l'échographie malgré un test de grossesse (TG) positif.⁷

Incidence et conséquences

Les GLI représentent environ 10 à 30% des grossesses symptomatiques au premier trimestre.^{2,4,7} Les symptômes amenant les patientes à consulter correspondent soit à des douleurs pelviennes, soit à des saignements d'origine utérine, voire aux deux. Lors du diagnostic de GLI, l'évolution de cette grossesse non visualisée peut se faire vers différentes issues: grossesse intra-utérine évolutive, fausse couche, persistance de GLI, GEU.^{6,7}

Les situations de grossesse intra-utérine ou de fausse couche, bien que pouvant être source d'angoisse pour les patientes, ne sont pas des situations à risques importants sur le plan médical. En revanche, les situations de GEU ou de persistance de GLI sont, elles, associées à un risque médical non négligeable.

^aService de gynécologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bService de gynécologie, Hôpital cantonal du Valais, 1951 Sion
martine.jacot-guillarmod@chuv.ch | isaline.francey@chuv.ch | wawrzy.rieder@chuv.ch
patrice.mathevet@chuv.ch

En cas de diagnostic initial de GLI, l'évolution se fera vers un bas risque médical dans 80% des cas (35% de grossesses intra-utérines et 45% de fausses couches) ou vers un haut risque médical dans 20% des cas (13% de GEU et 7% de persistance de GLI).

Aussi, sur le plan médical, il est important de pouvoir différencier ces deux situations à haut et à bas risques afin de proposer une approche thérapeutique optimale à la patiente. De même, en cas de diagnostic de GLI, il est important de pouvoir fournir le plus rapidement possible à la patiente des éléments précis et fiables sur la localisation et l'évolutivité de la grossesse identifiée.

OUTILS POUR LA PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES DE LOCALISATION INDÉTERMINÉE

Même si la clinique reste un élément important de l'évaluation initiale des patientes avec symptomatologie anormale en début de grossesse, dans l'immense majorité des cas, cette clinique présente malheureusement peu d'intérêts pour la gestion de la situation de GLI.

L'anamnèse doit cependant pouvoir renseigner sur les dernières règles, l'utilisation d'une contraception antérieure et le délai entre le test de grossesse et l'arrêt de la contraception, la longueur et la régularité des cycles menstruels avant le test de grossesse. L'interrogatoire doit rechercher l'existence de symptômes de grossesse ou anormaux ainsi que la date du début de cette symptomatologie. En cas de douleurs pelviennes, la date du début, l'intensité des douleurs, leurs localisations, leurs caractéristiques et leurs irradiations sont importantes à préciser afin, éventuellement, de différencier des douleurs de contractions utérines potentiellement évocatrices d'une grossesse en voie d'expulsion de celles liées à un épanchement péritonéal susceptibles d'être rattachées à une GEU. Les saignements doivent être aussi inventoriés par une anamnèse ciblée permettant de définir leur début, l'importance des pertes (en comparaison avec des règles), l'aspect des saignements, la symptomatologie douloureuse éventuellement associée. L'examen clinique chez ces patientes symptomatiques doit comporter les explorations suivantes:

- Prise du pouls, de la tension, de la température et recherche d'une anémie.
- Examen abdominal avec recherche d'une défense, d'une détente et localisation d'une possible sensibilité abdominale.
- Évaluation des métrorragies éventuelles avec inspection de la vulve, du vagin et du col utérin au spéculum. Recherche d'un saignement venant de l'endocol, d'une dilatation du col utérin ou d'une anomalie cervico-vaginale.
- Toucher vaginal, qui permet de vérifier l'absence de masse annexielle, en particulier douloureuse (entrant dans le cadre d'une GEU) mais aussi la sensibilité de l'utérus ou du reste du pelvis.
- Occasionnellement aussi, il peut être conseillé d'effectuer un toucher rectal qui permet de rechercher un épanchement dans le cul-de-sac de Douglas avec une douleur élective dans ce territoire.

Comme évoqué, l'examen clinique a essentiellement pour but d'éliminer une situation de gravité sous la forme d'une GEU.

Il est rarement suffisant pour guider la prise en charge de GLI.

Taux de HCG

En cas de grossesse non visualisée, le taux unique de HCG n'est pas prédictif, ni de la localisation ni de l'évolutivité d'une grossesse (**tableau 1**).^{8,9} La méthode usuelle pratiquée pour la détermination de l'évolutivité d'une grossesse en cas de GLI est la réalisation d'un dosage de HCG à 48 heures d'intervalle. Classiquement, le doublement de HCG pendant ce délai peut aider à authentifier une grossesse d'évolutivité satisfaisante et très probablement de localisation intra-utérine.¹⁰⁻¹²

Les données actuelles permettent d'estimer que les grossesses sont à bas risque (risque très faible de GEU) lorsque le ratio de HCG (à 48 heures d'intervalle) est \leq à 0,87 UI/l ou \geq à 1,66 UI/l. Toutefois, si le ratio se situe entre 0,87 et 1,66 UI/l, il s'agit d'une grossesse à haut risque avec potentiellement une évolution vers une GEU.⁹

Cet outil reste satisfaisant mais perfectible, car il présente des faux positifs et négatifs, avec une possibilité de classer comme grossesse à bas risque de véritables GEU.

Dosage de la progestérone

Des taux de progestérone inférieurs sont associés à une grossesse non évolutive sans donner d'indication sur sa localisation (**tableau 2**).¹³ Les données de la littérature montrent qu'avec des valeurs de progestérone < 2 nmol/l, 15% des patientes peuvent ainsi être classées à bas risque et dès lors bénéficier d'un suivi allégé.^{13,14} Le dosage de la progestérone peut être envisagé chez les patientes paucisymptomatiques chez qui une fausse couche est suspectée. Il peut être obtenu dans un délai de 2 heures environ (coût: CHF 19,30).

TABLEAU 1 Devenir des GLI selon le taux initial de HCG

	GEU/ persistance de GLI	Fausse couche/ grossesse non viable	Grossesse viable
Si HCG > 1000 (UI/l)	10,5%	70,6%	18,9%
Si HCG > 2000 (UI/l)	8,4%	77,7%	13,9%
Si HCG > 3000 (UI/l)	7,6%	81,5%	11%

(Adapté de réf. 8).

TABLEAU 2 Performance des taux de progestérone en fonction du taux limite

GEU: grossesse extra-utérine; GLI: grossesse de localisation indéterminée; VPN: valeur prédictive négative.

Progestérone (nmol/l)	GLI classifiées à bas risque (%)	VPN	Sensibilité pour GEU
< 2	13,8	98,5	98,2
< 5	30,7	96,4	90,2
< 10	43,9	79,8	79,8

(Adapté de réf. 13).

Caractéristiques échographiques

En l'absence de visualisation d'une grossesse (qu'elle soit intra-utérine ou extra-utérine) à l'ultrason, quelques caractéristiques de cet examen peuvent fournir des éléments d'orientation:^{1,15}

- Un endomètre trilaminaire présente habituellement une excellente spécificité pour une GEU.
- L'épaisseur endométriale: en cas de GEU, l'endomètre est moins épais que lors d'une grossesse non évolutive ou intra-utérine; mais malheureusement il n'y a pas de valeur seuil discriminante.
- La localisation du corps jaune: 82% des GEU sont localisées du même côté que le corps jaune, aussi il est important d'évaluer l'état de la trompe homolatérale au corps jaune, en cas de GLI.

Développement de modèles mathématiques

La détermination d'un niveau de risque avec 2 dosages de HCG à 48 heures d'intervalle reste largement perfectible, aussi, de nombreux modèles mathématiques ont été développés ces 10 dernières années pour essayer d'améliorer les capacités prédictives des explorations lors du diagnostic initial de GLI.^{8,16-20} Le meilleur modèle développé récemment est celui

dénoté M6, qui utilise le dosage de HCG initial puis à 48 heures, complété éventuellement par un dosage de la progestérone.²⁰⁻²² Selon le résultat obtenu par ce modèle, les grossesses sont considérées comme à bas risque lorsque M6 est inférieur à 5%. Elles sont en revanche à haut risque (d'apparition éventuelle d'une GEU) lorsqu'il est supérieur ou égal à 5%. Les résultats des tests M6 conditionnent alors (figure 1) la prise en charge future.²⁰

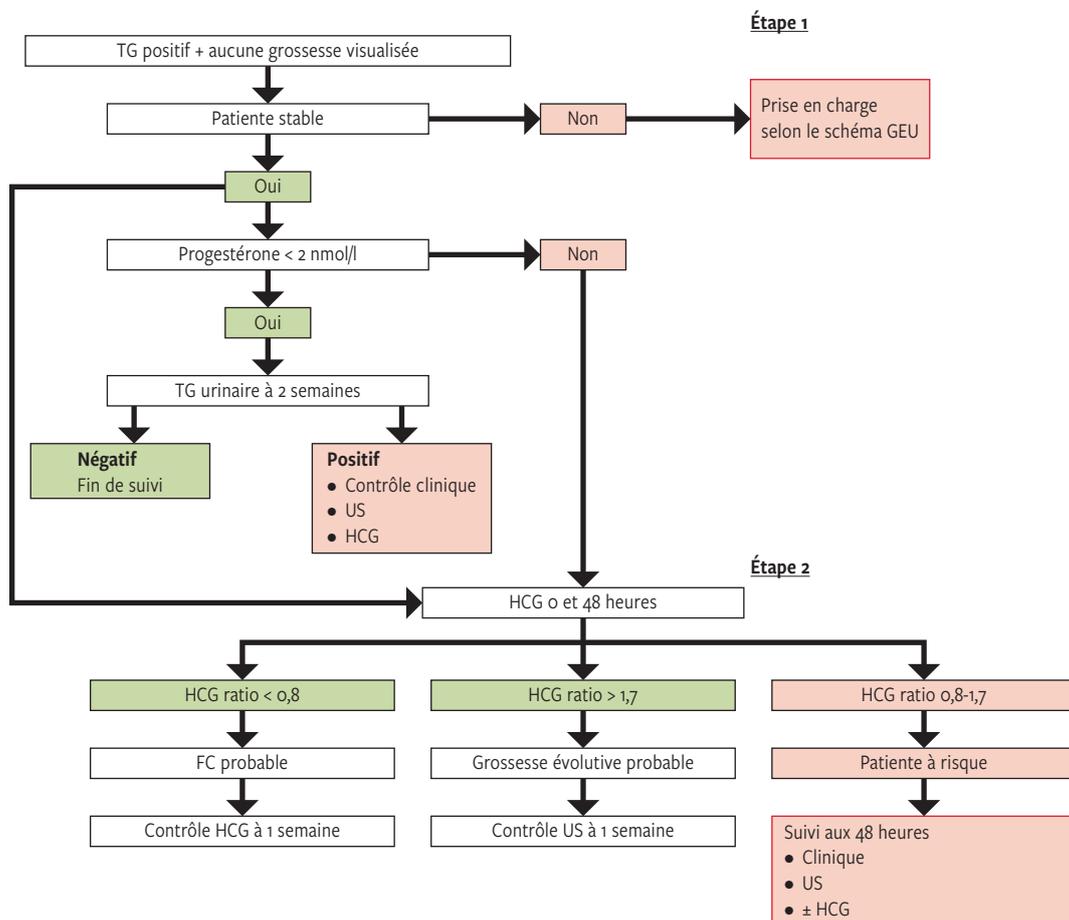
En cas de grossesse à haut risque, le dosage quantitatif de HCG et un ultrason endovaginal doivent être répétés 48 heures plus tard. La patiente doit être informée du risque possible de GEU et incitée à une consultation en cas de symptomatologie douloureuse pelvienne.

En cas de grossesse à bas risque, 2 situations peuvent être retenues:

1. Le résultat de M6 est évocateur d'une probable grossesse arrêtée, il est simplement recommandé d'effectuer un contrôle d'évolution de la grossesse une semaine plus tard par dosage de HCG.
2. Le résultat de M6 est en faveur d'une très probable grossesse intra-utérine, la recommandation est d'effectuer un contrôle ultrasonographique à une semaine.

FIG 1 Proposition de prise en charge d'une GLI

GEU: grossesse extra-utérine; GLI: grossesse de localisation indéterminée; HCG ratio: HCG 48 heures/HCG 0 heure; TG: test de grossesse; US: ultrasons; VP: valeur prédictive négative.



QUELS SONT LES MEILLEURS OUTILS POUR ÉVALUER LES GLI?

Il existe peu de données de la littérature qui permettent d'évaluer de manière fiable quel est le meilleur outil de diagnostic prédictif des GLI. Ceci est particulièrement important dans l'optique de pouvoir rassurer les patientes en excluant avec une grande probabilité une GEU. Mais il est aussi très utile de pouvoir déterminer la probable localisation de la grossesse et son évolutivité.²³ De plus, sur le versant médical et soignant, l'absence d'outil satisfaisant amène à une certaine inquiétude, en particulier pour exclure une GEU et à la répétition d'examen sanguins et ultrasonographiques coûteux et parfois inutiles.²⁴

Afin de guider et aider les médecins dans leur prise en charge, nous avons réalisé, entre mars 2018 et fin décembre 2018, une étude comparative visant à identifier les patientes à haut risque (GEU ou GLI persistante), versus celles à bas risque (grossesse intra-utérine ou grossesse non évolutive) en comparant 2 méthodes, le ratio de HCG et/ou le modèle M6. Cent cinquante-cinq patientes ont été incluses dans cette étude prospective (45% de grossesse non évolutive, 34% de grossesse intra-utérine, 14% de GEU et 7% de GLI ou persistante). Les résultats montrent que le ratio de HCG a permis une identification correcte chez 28 à 32 des patientes à haut risque en ne manquant que 3 GLI persistantes et 1 GEU. M6 a obtenu un meilleur résultat en identifiant correctement 31 des 32 patientes à haut risque en ne manquant qu'une seule GLI persistante. De plus, son utilisation a permis de diminuer les coûts de prise en charge des patientes de manière significative, avec une baisse de 15 à 30% pour les grossesses à bas risque.

On peut donc dire que le ratio de HCG est un outil très pertinent et performant, mais que le modèle M6 améliore l'identification des patientes à haut risque avec cependant un taux plus élevé de faux positifs. Malgré cela, les coûts liés aux consultations superflues sont diminués et cela permet de réduire l'anxiété des patientes ainsi que celles des soignants lorsqu'une grossesse est classée à bas risque. Il s'agit donc d'un outil fiable et complémentaire des évaluations cliniques et ultrasonographiques des patientes présentant des GLI. Le suivi de ces patientes, et en particulier de celles à haut risque, doit être attentif pour éviter de les perdre de vue et les retards au diagnostic de GEU.

CONCLUSION

La prise en charge des GLI s'améliore progressivement avec le développement de l'échographie, mais surtout l'utilisation de l'intelligence artificielle avec la création de modèles mathématiques. Même si le dosage de HCG à 48 heures d'intervalle reste la base de réflexion, le modèle M6 offre une alternative fiable aux protocoles standards dans la gestion des GLI. Cependant, une limitation du modèle M6 est qu'il nécessite un accès à des ressources externes telles qu'un calculateur en ligne (<http://earlypregnancycare.co.uk>) ou une application smartphone payante (Early Pregnancy, KU Leuven Gynecology, 5,87 USD). Cet outil a une très bonne valeur prédictive avec aussi une capacité à réduire le suivi des patientes à faible risque évolutif, en permettant ainsi une baisse des coûts et de l'anxiété des patientes et soignants.

Dans tous les cas, un modèle prédictif ne doit pas être employé seul mais plutôt comme un outil complémentaire dans l'évaluation des GLI, l'évaluation clinique devant toujours être privilégiée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le début de grossesse est fréquemment associé à des douleurs pelviennes et/ou des métrorragies qui amènent les patientes à consulter
- Dans ces circonstances, l'absence de visualisation de la grossesse amène au diagnostic de grossesse de localisation indéterminée (GLI) source d'angoisse pour les patientes et les soignants et de répétition de consultations et d'examen
- Habituellement, la prise en charge repose surtout sur un dosage de HCG à 48 heures d'intervalle
- Le but des explorations est de classer les grossesses en celles à bas risque (grossesse intra-utérine ou grossesse arrêtée) et celles à haut risque (présentant un risque non négligeable d'évolution vers une GEU ou une GLI persistant)
- Des modèles mathématiques ont été développés pour améliorer la fiabilité de la classification des grossesses à haut risque, dans ce cadre, le modèle M6 semble être le plus performant

1 Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update*. 2014 Mar-Apr;20(2):250-61.
 2 Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, et al. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Oct;14(4):231-6.
 3 Kirk E, Condous G, Van Calster B, et al. Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1744-50.
 4 Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, et al. Expectant management of early pregnan-

cies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *BJOG*. 2001 Feb;108(2):158-63.
 5 Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol*. 1981 Aug;58(2):162-6.
 6 Cordina M, Schramm-Gajraj K, Ross JA, et al. Introduction of a single visit protocol in the management of selected patients with pregnancy of unknown location: a prospective study. *BJOG*. 2011 May;118(6):693-7.
 7 Reid S, Condous G. Is there a need to definitively diagnose the location of a pregnancy of unknown location? The case

for no. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1085-90.
 8 Bobdiwala S, Guha S, Van Calster B, et al. The clinical performance of the M4 decision support model to triage women with a pregnancy of unknown location as at low or high risk of complications. *Hum Reprod*. 2016 Jul;31(7):1425-35.
 9 Bobdiwala S, Kyriacou C, Christodoulou E, et al. Evaluating cut-off levels for progesterone, β human chorionic gonadotropin and β human chorionic gonadotropin ratio to exclude pregnancy viability in women with a pregnancy of unknown location: a prospective multicenter cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jan;101(1):46-55.

10 Romero R, Kadar N, Copel JA, et al. The value of serial human chorionic gonadotropin testing as a diagnostic tool in ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Aug;155(2):392-4.
 11 Condous G, Kirk E, Van Calster B, et al. Failing pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of the human chorionic gonadotrophin ratio. *BJOG*. 2006 May;113(5):521-7.
 12 Cacciatore B, Ylöstalo P, Stenman UH, Widholm O. Suspected ectopic pregnancy: ultrasound findings and hCG levels assessed by an immunofluorometric assay. *BJOG*. 1988 May;95(5):497-502.
 13 *Van Calster B, Bobdiwala S, Guha S, et al. Managing pregnancy of unknown

location based on initial serum progesterone and serial serum hCG levels: development and validation of a two-step triage protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Nov;48(5):642-649.

14 Condous G, Lu C, Van Huffel SV, et al. Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004 Sep;86(3):351-7.

15 Chiang G, Levine D, Swire M, et al. The intradecidual sign: is it reliable for diagnosis of early intrauterine pregnancy? *Am J Roentgenol.* 2004 Sep;183(3):725-31.

16 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 Aug;19(8):1900-10.

17 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 Aug;86(2):454-9.

18 Barnhart KT, Sammel MD, Appleby D, et al. Does a prediction model for pregnancy of unknown location developed in the UK validate on a US population? *Hum Reprod.* 2010 Oct;25(10):2434-40.

19 Van Calster B, Abdallah Y, Guha S, et al. Rationalizing the management of pregnancies of unknown location: temporal and external validation of a risk prediction model on 1962 pregnancies.

Hum Reprod. 2013 Mar;28(3):609-16.

20 *Bobdiwala S, Christodoulou E, Farren J, et al. Triageing women with a pregnancy of unknown location using two-step protocol including M6 model: clinical implementation study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jan;55(1):105-14.

21 Christodoulou E, Bobdiwala S, Kyriacou C, et al. External validation of models to predict the outcome of pregnancies of unknown location: a multicentre cohort study. *BJOG.* 2021 Feb;128(3):552-62. DOI: 10.1111/1471-0528.16497.

22 *Ooi S, De Vries B, Ludlow J. How do the M4 and M6 models perform in an australian pregnancy of unknown location population? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*

2021 Feb;61(1):100-5.

23 **Barnhart K, Van Mello NM, Bourne T, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril.* 2011 Mar;95(3):857-66.

24 Farren J, Jalmbrant M, Falconieri N, et al. Prognostic factors for post-traumatic stress, anxiety and depression in women after early pregnancy loss: a multi-centre prospective cohort study. *BMJ Open.* 2022 Mar 1;12(3):e054490.

* à lire

** à lire absolument