

GROSSESSE EXTRA UTERINE ET FECONDATION IN VITRO A PROPOS D'UN CAS D'OBSERVATION CLINIQUE A LA MATERNITE DU CENTRE HOSPITALIER (CH) DE MEAUX (FRANCE).

Extra uterine pregnancy and fertilization in vitro about a case of clinical observation at the maternity of the hospital center (ch) de meaux (France).

Traoré SO, Samaké A, Doumbia S, Sangaré RT, Lefèvre V, Timbely O, Mounkoro N.

Auteur principal : Traoré Soumana Oumar, Gynécologue obstétricien au Centre de Santé de Référence de la commune V de Bamako (Mali). N° tel portable : (000223) 66 87 96 42 ; Email : traoreoumar69@yahoo.fr

RESUME

Grossesse extra-utérine est la principale cause de morbidité et mortalité maternelles durant le premier trimestre de la grossesse. On note une augmentation spectaculaire de son l'incidence depuis l'avènement de la FIV suivi du Transfert de l'Embryon in vitro (FIV-ET). De nombreux facteurs de risque liés aux techniques de la FIV et la cause de l'infertilité ont été documentés. La combinaison de l'échographie Endo vaginale au dosage des B gonadotrophines chorioniques humaines (HCG) est l'outil de diagnostic le plus fiable, permettant parfois de conserver la trompe. Mots clés : Grossesse extra-utérine, et FIV, Meaux.

ABSTRACT

Ectopic pregnancy is the leading cause of maternal morbidity and mortality during the first trimester of pregnancy. There has been a dramatic increase in its incidence since the advent of IVF followed by in vitro Embryo Transfer (IVF-ET). Many risk factors related to IVF techniques and the cause of infertility have been documented. The combination of Endo Vaginal Ultrasonography and Human B Chorionic Gonadotropin (HCG) assays is the most reliable diagnostic tool, sometimes allowing the trunk to be preserved. Key words: Ectopic pregnancy, and IVF, Meaux.

INTRODUCTION

Grossesse extra-utérine (GEU) est une forme de grossesse anormale dans laquelle l'ovule fécondé implante et se développe en dehors de la cavité intra-utérine. La localisation sur l'ampoule tubaire étant la plus commune des sites d'implantations [1]. L'hémorragie cataclysmique par rupture tubaire reste la cause la plus fréquente de mortalité maternelle dans le premier trimestre de la grossesse [2]. L'infertilité est un problème qui touche 8 à 12 % des couples dans le monde entier [3]. Les associations entre infertilité et GEU sont complexes, car l'un d'eux pourrait être simultanément la cause et l'autre une conséquence [4,5]. Il y a un risque accru de développer une GEU après un traitement de fertilité, qui pourrait être due aux effets du traitement ou la cause de l'infertilité [6].

Nous vous rapportons un cas exceptionnel, non pas à cause de sa rareté mais du fait que cette patiente en elle seule résume la quasi-totalité des facteurs de risque de la GEU après FIV- ET. Aussi, il s'agit du premier cas de GEU, après FIV-ET enregistré dans notre unité de FIV ouvert en Janvier 2017.

OBSERVATION CLINIQUE :

Madame TT, 35ans, primigeste et nullipare, Groupe AB, Rhésus Positif, allergique à la Lidocaine. Elle est suivie pour infertilité tubaire dans un contexte d'endométriose et maladie inflammatoire pelvienne (MIP) pour laquelle est suivie. Dans ses antécédents chirurgicaux, on note une chirurgie de plastie tubaire il ya quatre ans et une salpingectomie droite pour grossesse ectopique depuis dix mois. Madame TT est tabagique (au moins un paquet de cigarette par jour et en toute saison). Elle est suivie dans le centre d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) du Grand Hôpital de l'Est Francilien (GHEF) et Biofutur de Meaux (Paris / France) où elle a bénéficié d'une Fécondation In Vitro (FIV) et transfert d'embryon. Elle a été reçue aux Urgences Gynécologiques de l'Hôpital de Meaux le

1^{er} Novembre 2017, adressée par son Médecin Traitant du dit centre d'AMP pour risque de grossesse extra utérine (GEU) devant des B HCG à 7560 mUI par ml (30 Octobre 2017) et chez qui l'échographie, trouve un utérus vide avec un endomètre mesurant 10mm, pas d'hématosalpinx mais présence de kystes ovariens d'allure fonctionnels (**Figure 1**). Pas de notion d'algie pelvienne ni de métrorragie à l'interrogatoire. L'examen retrouve une patiente stable au plan hémodynamique : Tension Artérielle (TA)= 13/85 mmHg, Pouls= 97pulsation par minute, T=37°C, Poids= 82 Kilogramme (Kg). L'abdomen et pelvis souples et indolores. Pas de métrorragie mise en évidence à l'examen au spéculum. Le toucher vaginal (TV) retrouve un utérus de taille normale avec une légère sensibilité dans le cul de sac latéral gauche. L'échographie endo vaginale trouve un utérus vide, absence d'épanchement intra péritonéal mais présence de kystes ovariens fonctionnels bilatéraux sans signe de torsion :

-Kyste ovarien gauche de 30x30mm ;

-Kyste ovarien droit de 50x40mm ;

Un fibrome intamural fundique, présence d'une masse latéro utérine de 18x17mm contenant une vésicule vitelline : GEUcornéale non rompue ?

(**Figure 3**)

Les B HCG sont revenus à 6641 mUI par ml, la Progesteronémie à 10 ng par ml. La Numération et la Formule Sanguine (NFS), le Bilan Hépatique (BH), la Crase Sanguine, l'Ionogramme sont tous sang particularité. La Recherche des Agglutinines Irrégulières (IRA) est revenue négative.

Le diagnostic de GEU après transfert d'embryon a été posé et un traitement médical envisagé au Méthotrexate. Avant l'administration du Méthotrexate, les conditions suivantes ont été satisfaites:

-Un accord obtenu de la patiente ;

- Conditions de surveillance faciles car la patiente est hospitalisée;

-Etat hémodynamique stable ;

-Absence d'épanchement intra péritonéal ;

-Pas de douleur pelvienne notée à l'entrée ;
-Absence d'embryon avec activité cardiaque visible ce jour en extra utérine ;
-Une masse latéro utérine de taille <40mm ;
-BHCG<5000mUIpar ml ;
-Plaquettes>100000 par mm³ ;
-Leucocytes>2000 par mm³ ;
-Créatinine normale ;
-Enzymes hépatiques (ALAT ou ASAT) normales ;
-Un score de Fernandez évalué à 8(voir Tableau I).
La patiente a reçu 82mg de méthotrexate en Intra Musculaire (IM) le 1^{er} Novembre 2017 (1^{er} jour ou J1). L'évaluation de la patiente à J4 post Méthotrexate soit le 05 Novembre 2017 retrouve :
-Patiente stable au plan hémodynamique : Tension Artérielle= 122/67mmHg, Pouls= 70 Pulsations par minute, Température= 36°C.
-L'abdomen est souple, dépressible avec légère sensibilité dans l'hypogastre.
-Au toucher vaginal, on note sensibilité des culs de sacs du vagin sans masse perceptible ce jour.
-Les B HCG sont revenus à 10220 mUI/ml.
-L'échographie met en évidence vide, avec absence d'épanchement intrapéritonéal, les deux ovaires portent de volumineux kystes de type d'hyperstimulation de 50x40cm multiloculaire, présence en latérotérine gauche d'un sac gestationnel contenant un embryon de 7semaines doté d'une activité cardiaque (Figure 4).
Il s'agit d'une grossesse extra utérine évolutive de 7semaines. Il a été procédé à une laparotomie d'urgence après un bilan pré opératoire assortie d'une consultation pré anesthésique. Vue ses antécédents gynécologiques avec des risques d'adhérences pelviennes a fait que la laparotomie traditionnelle a été préférée à la laparoscopie. Sous anesthésie péridurale et après incision de Pfannenstiel, nous découvrons de nombreuses adhérences filamenteuses épiplo utéro tubo ovarienne. Après adhésiolyses, l'exploration de la cavité pelvienne permet de mettre en évidence une GEU(un sac gestationnel contenant un embryon dont le trophoblaste siégeant sur l'infundibulum tubaire gauche) rompue. Nous aspirons quelque 100cc de sang. L'hémorragie intarissable résultant de l'extraction de l'œuf et les difficultés d'hémostase, nous ont conduit à faire une salpingectomie totale gauche suivie d'une hémostase laborieuse. Nous avons aussi mis en évidence de kystes ovariens liquidiens bilatéraux surtout plus gros à droit. Nous procédons aussi à une kystectomie de l'ovaire droit. Nous avons remarqué l'absence de la trompe gauche (antécédent de salpingectomie droite et plastie tubaire gauche). Elle a reçu 2 grammes de Ceftriaxone en Intra Veineuse Directe (IVD). Les deux pièces opératoires ont été adressées au Laboratoire d'histologie. Pour la pièce de salpingectomie, le résultat de l'examen histologique est revenu en faveur d'un aspect de villosités choriales avec présence de tissu inflammatoire de type endométriales. Pour la pièce de kystectomie, l'histologie évoque un cystadénome séreux bénin de l'ovaire. Les suites post opératoires immédiates ont été simples et la patiente est sortie quatre jours après l'opération. Un rendez vous a été pris avec son Médecin Traitant.

DISCUSSION

La grossesse tubaire qui survenant après FIV-ET partage les mêmes facteurs de risque que la GEU survenue de façon naturelle [6]. La littérature actuelle soutien l'hypothèse que la principale cause de l'implantation tubaire est un mauvais fonctionnement de la trompe elle-même, bien que des facteurs embryonnaires et utérins pouvant également être impliqués. L'altération de la fonction tubaire est à l'origine d'un dysfonctionnement dans le mécanisme de transport de l'œuf et l'expression de molécules qui inhibent normalement l'implantation du blastocyste dans la trompe de Fallope [7,8,9]. Plusieurs facteurs augmentent le risque de la GEU suite à une FIV. Ces facteurs sont soit associés à l'histoire de l'infertilité de la patiente ou spécifiques, liés aux techniques de la FIV.

L'âge maternel avancé (supérieur à 35 ans), est longtemps incriminé dans la littérature comme étant un facteur favorisant de la survenue de la GEU après Fécondation In Vitro, suivie d'un Transfert in utéro de l'Embryon (FIV- ET) [11,12]. Notre patiente était âgée de 35 ans

Une augmentation constante de l'incidence de la GEU(après FIV- ET) avec l'augmentation de l'âge de la mère à la conception a été rapportée par Rana P [13] (1,4 % à l'âge de 21 ans à 6,9 % chez les femmes âgés de 44 ans ou plus). L'âge avancé ne saurait être le seul facteur favorisant (même s'il venait à amené un changement dans le fonctionnement tubaire) mais plutôt de coexistence de plusieurs facteurs favorisant [12-15]. D'autres auteurs n'ont pas pu établir une relation de cause à effet entre GEU et FIV-ET. Nous pensons que des études prospectives portant sur un grand nombre de cas pourraient être nécessaires pour déterminer l'existence d'une relation entre l'âge de la mère et le risque de GEU au cours d'une FIV-ET.

Pour certains auteurs, la maladie inflammatoire pelvienne (MIP) secondaire à l'infection à *Chlamydia trachomatis* et l'infertilité tubaire comportent des risques majeurs de GEU après FIV-ET, comparée aux autres causes de l'infertilité même si elle est conçue pour surmonter cet obstacle [6, 11,16]. D'autres auteurs rapportent des prévalences très élevées pouvant atteindre 11/% [14]. Le cas de la patiente que nous vous rapportons souffrait d'une infertilité tubaire et une maladie inflammatoire (MI) pour lesquelles elle était suivie dans un hôpital Parisien.

Les antécédents de grossesse ectopique et de chirurgie tubaire comme dans le cas que nous rapportons ont été largement évoqués dans la littérature comme étant significativement associés à la survenue de GEU après FIV-ET [5, 6, 11, 13,15]. Le niveau de risque serait fonction du degré de détérioration et de l'ampleur de l'altération anatomique de la trompe de Fallope [6,13].

L'endométriose entraîne la formation d'adhérences pelviennes et tubaires, qui pourraient entraîner un trouble de la fonction tubaire. Cette endométriose aussi bien que son traitement est fréquemment associé à la survenue de GEU après FIV- ET[6,15]. Notre patiente

souffrait d'une endométriose depuis de très nombreuses années pour laquelle elle a subi de nombreux traitements.

Le tabagisme augmente le risque de GEU après la conception naturelle de 1,6 à 3,5 fois par rapport aux femmes non fumeuses, à dose dépendante [15]. Aussi, les femmes fumeuses ont un risque plus élevé de développer une GEU après un traitement de FIV d'environ 3 fois comparativement aux femmes non-fumeuses [15]. Madame TT, était tabagique depuis 18ans sans interruption à raison d'au moins un paquet de cigarette par jour.

L'altération du milieu endocrinien dans le cycle stimulé avec syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut favoriser la survenue d'une GEU après FIV-ET. Les mécanismes possibles impliquent la réceptivité endométriale diminuée [6]. Ce fut le cas de notre patiente qui à force d'être stimulée a fini par développer un syndrome d'hyperstimulation avec de volumineux kystes ovariens bilatéraux.

Une étude a rapporté que les fibromes intramuraux sont associés à une fréquence plus élevée de péristaltisme utérine dans la phase de perimplantation [17] mais des travaux supplémentaires sont nécessaires. L'incidence des pathologies utérines sur risque des GEU après que FIV reste à élucider. Notre patiente avait un utérus myomateux (myome interstitiel).

Traitement

Chojata C [18] disait que la GEU est un événement majeur dans la vie reproductive de la femme et est particulièrement tragique après un parcours long et difficile de traitement contre l'infertilité. Le soutien psychologique et le counseling conviendraient également aux côtés du traitement clinique en cas d'GEU, surtout après un traitement infertilité. Dans notre cas, la patiente a bénéficié d'une assistance psychologique avant, pendant et après la procédure de traitement. Le traitement psychologique doit être la première étape du traitement de la GEU chez ces femmes longtemps infertile avec échec de nombreuses tentatives de conception.

Avant l'instauration du traitement médical, nous avons évalué la faisabilité en tenant compte des différentes conditions à remplir, notamment un score de Fernandez H [19].

A l'instar de beaucoup d'autres auteurs [20,21], nous avons utilisé le Méthotrexate (MTX) à raison de 1 mg/Kg de poids corporel en intra musculaire avec évaluation prévue à J4 et J7. Nous avons rempli toutes les conditions du traitement médical de la GEU notamment le Score de Fernandez H qui était coté à 8 donc inférieur à 12. Devant l'échec du traitement médical constaté par la mise en évidence d'un embryon avec activité cardiaque en dehors de la cavité utérine, le traitement chirurgical était alors un impératif. Une méta-analyse indique que le taux de réussite du traitement MTX représentait 88,1 % pour la « monodose » et 92,7 % pour « multidoses ». La chirurgie laparoscopique est l'approche privilégiée chez les patientes, hémodynamiquement stables et a largement remplacé la nécessité d'une laparotomie en raison du temps de la meilleure

récupération postopératoire et la réduction de la morbidité [22]. Notre patiente était stable au plan hémodynamique, mais devant les risques d'adhérences (d'ailleurs confirmé à l'ouverture) au vu des antécédents de la patiente (infertilité tubaire, antécédent de salpingectomie, endométriose, MIP) la laparotomie a été la technique privilégiée.

Aussi des taux plus élevés de trophoblaste persistant associés à la chirurgie laparoscopique pour GEU ont été rapportés dans la littérature [22]. Comme le recommandent certains auteurs, nous avons pratiqué une salpingectomie devant des saignements incontrôlables [23]. Mol et coll. (2014) avaient suggéré que la salpingectomie devrait être l'intervention de choix chez les femmes présentant une grossesse tubaire et une trompe controlatérale saine. Dans notre Cas, la patiente n'avait plus qu'une trompe (antécédent de salpingectomie). Ces recommandations sont également retrouvées dans les directives pour la gestion des GEU [24]. En outre, une étude qui a enquêté sur la préférence des patientes concernant le type d'opération a découvert que la majorité des salpingectomies étaient préférées des femmes pour éviter selon elle une autre GEU.

Tableau I : Score pour le traitement médical de la GEU d'après Fernandez H [19].

	1	2	3
Terme en jours d'aménorrhée	>49	42-49	≤42
βHCG plasmatiques (mUI/ml)	≤1000	1000-5000	>5000
Progestéronémie (ng/ml)	≤5	5-10	>10
Douleur	Absent	Provoqué	Spon-tanée
Hématosalpinx en cm	≤1	1-3	>3
Hémopéritoine en ml	0	1-100	>100

REFERENCES :

1. Shaw JL, Diamandis EP, Horne AW, K Barnhart, Bourne T, Messinis IE. Grossesse ectopique. Clin Chem. 2012 ; 58: 1278 – 85. [PubMed]
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. qui analyse des causes de décès maternel : un examen systématique. Lancet. 2006 ; 367: 1066 – 74. [PubMed]
3. MN Mascarenhas, SR de Flaxman, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, régionales et mondiales des tendances dans la prévalence de la stérilité depuis 1990 : une analyse systématique des 277 enquêtes sur la santé. PLoS med. 2012 ; 9 [article gratuit PMC] [PubMed]
4. Jurkovic D, Wilkinson H. diagnostic et gestion d'une grossesse extra-utérine. BMJ. 2011 ; 342: d3397. [PubMed]
5. Jouda VN, Duncan WC, Kirk E, LA Shephard, Horne AW. Diagnostic et gestion d'une grossesse extra-utérine. J Fam Plann Reprod santé. 2011 ; 37: 231 – 40. [Article gratuit PMC] [PubMed]

6. Chang HJ, Suh CS. Une grossesse extra-utérine après technologie reproduction assistée : Quels sont les facteurs de risque ? *Curr Opin gynécolo Obstet* 2010 ; 22: 202-7. [[PubMed](#)]

7. Shaw JL, Horne Dey SK, HO Critchley, AW. Connaissances actuelles de l'étiologie d'une grossesse extra-utérine tubaire humaine. *Hum Reprod mise à jour.* 2010 ; 16: 432 - 44. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]

8. Refaat B. rôle des activines dans l'implantation de l'embryon et le diagnostic de grossesse extra-utérine : une revue. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014 ; 12: 116. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]

9. B Refaat, Simpson H, Britton E, Biswas J, puits M, Aplin JD, et al. Pourquoi la trompe de Fallope échoue dans une grossesse extra-utérine ? Le rôle des activines, monoxyde d'azote synthase inductible et MUC1 en implantation ectopique. *Fertil Steril.* 2012 ; 97: 1115 - 23. [[PubMed](#)]

10. Grady R, Alavi N, R Vale, Khandwala M, transfert d'embryon unique McDonald SD. élective et résultats périnataux : une revue systématique et méta-analyse. *Fertil Steril.* 2012 ; 97: 324 - 31. [[PubMed](#)]

11. M. Poirier une grossesse extra-utérine après traitement de la stérilité. *J Hum Reprod Sci.* 2012 ; 5: 154 - 65. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]

12. Parashi S, Moukhah S, Ashrafi M. Main des facteurs de risque de grossesse extra-utérine : une étude cas-témoins dans un échantillon de femmes iraniennes. *Int J Fertil Steril.* 2014 ; 8: 147 - 54. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]

13. Rana P, kouame I, R Singh, Afzal M, FA Al-Abbasi, Aseeri A, al. grossesse extra-utérine : une revue. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 ; 288: 747 - 57. [[PubMed](#)]

14. Malak M, Tawfeeq T, H Holzer, Tulandi T. facteurs de risque de grossesse extra-utérine après un traitement de fécondation in vitro. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 ; 33: 617-9. [[PubMed](#)]

15. Li C, Meng CX, Zhao Shi WH, Lu HQ, W, Zhang J. facteurs de risque de grossesse extra-utérine chez les femmes ayant planifié grossesse : une étude cas-témoins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 ; 181: 176 - 82. [[PubMed](#)]

16. Kazandi M, Turan V. ectopiques ; facteurs de risque et la comparaison des taux de réussite d'intervention dans la grossesse extra-utérine tubaire. *Clin Exp Obstet gynécolo* 2011 ; 38: 67 - 70. [[PubMed](#)]

17. Yoshino O, Hayashi T, Orisaka M, Y Osuga, Asada H, S Okuda, et taux de grossesse al. diminution est liée au péristaltisme utérin anormal causée par les fibromes Intramuros. *Hum Reprod.* 2010 ; 25: 2475-9. [[PubMed](#)]

18. Chojenta C, Harris S, de Reilly N, de P Forder, de Austin MP, de Loxton D. histoire de la perte de grossesse augmente le risque de problèmes de santé mentale lors de grossesses ultérieures, mais pas dans le post-partum. *PLoS One.* 2014 ; 9 [[article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]

19. H Fernandez, Capmas P, JP Lucot, Resch B, panneau P, Bouyer J. Fertility après une grossesse extra-utérine: la DEMETER randomisé. *Hum Reprod.* 2013 ; 28: 1247 - 53. [[PubMed](#)]

20. McLaren JF, KT Barnhart, Sammel MD, Appleby DH, mégots SF. succès de

l'administration de deux doses de méthotrexate protocole de traitement de la grossesse extra-utérine chez les femmes ayant des antécédents d'une grossesse extra-utérine préalable. *J Reprod Med.* 2014 ; 59: 379 - 84. [[PubMed](#)]

21. AW Horne, Skubisz MM, de Tong S, de WC de Duncan, de Neil P, de Wallace EM, et coll. polythérapie géfitinib et méthotrexate pour non-grossesse extra-utérine tubaire : une série de cas. *Hum Reprod.* 2014 ; 29: 1375-9. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]

22. Chaudhary P, R Manchanda, VN Patil. Etude rétrospective sur gestion laparoscopique d'une grossesse extra-utérine. *J Obstet Gynaecol Inde.* 2013 ; 63: 173-6. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]

23. Mol F, Van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al salpingostomie versus salpingectomie chez les femmes présentant une grossesse tubaire (étude ESEP) : une ouverte, multicentrique, randomisé. *Lancet.* 2014 ; 383: 1483-9. [[PubMed](#)]

24. Newbatt E, Z Beckles, Ullman R, MA Lumsden. Grossesse extra-utérine et fausse couche : Résumé d'orientation NICE. *BMJ.* 2012 ; 345 [[PubMed](#)].



Fig. 1 : Utérus vide + masse latéro-utérine



Fig. 2 : Kyste de l'ovaire droit



Fig.3 : Utérus vide avec un embryon vivant en extra-utérin gauche