

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

La grossesse extra-utérine. Traitement médical : techniques, avantages et inconvénients

T. HARVEY *
(Paris)

Résumé

La prise en charge de la grossesse extra-utérine a changé en un peu moins d'un demi-siècle, passant d'exclusivement chirurgicale en urgence vitale, à chirurgicale différée, puis médicale, presque sur rendez-vous. Un diagnostic et un pronostic précoces permettent de diminuer la morbidité et préserver probablement au mieux la fertilité [1].

Le traitement standard de référence demeure cœliochirurgical. La place du traitement médical par méthotrexate permettrait de traiter les trois quarts des cas. Ceci nécessite une démarche rigoureuse et protocolée et la possibilité de changer de thérapeutique avec un recours à la chirurgie accessible à tout moment.

Mots clés : grossesse ectopique, extra-utérine, cœlioscopie, méthotrexate, échographie

* Groupe hospitalier Diaconesses Croix-Saint-Simon - Maternité - 18 rue du Sergent
Bauchat - 75012 Paris

E-mail : tharvey@hopital-dcss.org

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Thierry Harvey, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

MÉTHODOLOGIE

Analyse de la littérature à partir de la base de données *Pubmed* entre 1990 et 2010 incluant les articles en anglais et en français.

INTRODUCTION

La prise en charge de la grossesse ectopique toute classique qu'elle puisse sembler a changé dans les 30 dernières années [2]. D'exclusivement chirurgicale dans un contexte d'urgence vitale, elle est devenue médicochirurgicale, voire médicale « pure ».

Sujet permanent d'actualité, en effet qui n'a pas entendu et répété la phrase tant reprise d'Henri Mondor, modifiée au gré des enseignants... se résumant à « Pensez-y encore et toujours » ?

Il convient de ne pas perdre de vue le risque vital de cette pathologie [3]. L'étude des causes de mortalité maternelle montre sa stabilité en nombre (7 en 2001-2003 et 9 en 2004-2006) mais croissante en pourcentage (respectivement 2,8 % et 4,2 %).

L'incidence française est évaluée à 20 pour 1 000 grossesses sur la période 1992-2002 [4]. Ces chiffres sont supérieurs à ceux du Royaume-Uni entre 1997 et 1999 (11,1 pour 1 000 grossesses) [5] (RCOG guidelines n° 21, May 2004).

Comme pour toute pathologie, de la précocité du diagnostic dépendent la qualité de la prise en charge et la possibilité d'accéder aux différents traitements, et par delà un meilleur pronostic. Des recommandations françaises sur sa prise en charge ont été établies et publiées [6].

Le traitement médical est évalué dans la littérature entre 15 à 57 % des GEU [7, 8].

Certains facteurs contre-indiquent ou rendent plus dangereuse la coelioscopie, comme les patientes à l'abdomen multi-opéré à haut risque d'adhérences multiples ou présentant une obésité morbide ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) ou un risque anesthésique élevé. Certaines localisations de la grossesse ectopique comme la corne utérine ou l'isthme ou celles nécessitant un complément après chirurgie conservatrice justifient ce traitement médical.

Avant de débiter un traitement quel qu'il soit, le diagnostic de GEU doit se faire le plus précocement possible.

DIAGNOSTIC POSITIF DE LA GROSSESSE ECTOPIQUE

Le tableau « habituel » est celui de métrorragies isolées ou associées à des douleurs pelviennes, à une aménorrhée préalable, à un aspect inhabituel des dernières règles chez une patiente consultant en urgence le plus souvent [9].

L'examen clinique à la recherche de la description de Mondor est souvent peu contributif, exceptionnelle sera la masse latéro-utérine associée à un volume utérin inférieur à l'aménorrhée théorique. On peut retrouver des signes en rapport avec un épanchement liquidien péritonéal... le cri du Douglas... ou des douleurs scapulaires. L'état hémodynamique est conservé mais peut à tout moment se détériorer avec apparition de signes d'hémorragie interne (pâleur, pouls accéléré, soif, malaise positionnel...). Le tableau suraigu de la rupture cataclysmique est maintenant moins fréquent, mais sa crainte doit inciter à une prise en charge au sein d'une équipe rodée aussi bien au traitement médical qu'à la conversion chirurgicale en urgence.

L'interrogatoire précédant l'examen recherche les facteurs de risque pouvant être classés sur le score de Coste et Fernandez [10]

(Tableau 1). Ces facteurs de risque ont pu être étudiés de façon prospective en Auvergne grâce à la tenue d'un registre [11] permettant ainsi d'apprécier le poids spécifique de chacun d'entre eux [13].

Tableau 1 - Échelle de risque de la GEU, d'après Coste et al.

Facteurs de risque	Points	Points	Risque de GEU (%)
Âge		0	1
< 35 ans	0	2	2
35-39 ans	3	4	2
≥ 40 ans	6	6	3
Tabac		8	5
Non-fumeuse	0	10	7
1-0 cig/j	2	12	11
> 2 cig/j	4	14	15
Facteurs médicaux		16	21
Aucun	0	18	28
Antécédent de GEU	10	20	37
Endométriose	9	22	47
Antécédent de salpingite	8	24	57
Induction par clomid	7	26	66
Chirurgie tubaire	4	28	74
		28	74
		30	81
		32	87
		34	91
		36	93
		38	96
		40	97
		42	98
		44	99
		46	99
		48	99

En tête de liste on retrouve un antécédent de grossesse extra-utérine ou de chirurgie tubaire, puis une anamnèse infectieuse pelvienne compliquant une infection sexuellement transmise, en particulier de type *chlamydiae trachomatis* en cause dans la moitié des

GEU. En toute logique, l'utilisation de préservatifs réduirait le risque de GEU par le biais de la réduction des IST.

Le type de contraception influe aussi sur le risque de GEU. La contraception progestative pure levonorgestrel en continu diminue la probabilité globale de grossesse, mais en cas d'échec la probabilité d'une nidation ectopique est plus élevée. Il est logique de penser que les contraceptions orales ou transdermiques ou intra-vaginales combinées œstroprogestatives ont un effet protecteur... Les contraceptions intra-utérines type DIU au cuivre sont plus souvent associées à des grossesses extra-utérines qu'intra-utérines... Ce n'est pas le cas pour les SIU au levonorgestrel dont la pose n'est pas contre-indiquée en cas d'antécédent de GEU.

Autre facteur de risque indépendant, le tabagisme avec un effet dose. Le risque de GEU est aussi accru chez les femmes traitées pour une stérilité, en particulier par induction de l'ovulation par le citrate de clomifène.

Enfin l'âge supérieur à 35 ans et plus encore, au-delà de 40 ans, constitue un facteur supplémentaire.

Si on reprend ces facteurs dans une grille (Tableau 1 - Échelle de risque de la GEU, d'après Coste *et al.*) [12] disponible aux consultations d'urgences d'un service de gynécologie-obstétrique, on dispose d'un outil permettant de mieux appréhender le risque accru de GEU.

Après l'examen clinique, les examens complémentaires indispensables au diagnostic permettent d'établir les choix thérapeutiques. Souvent faits... en même temps selon l'organisation des urgences. Ils se résument en échographie et biologie [9].

L'échographie dont les progrès sont ceux du traitement informatique de l'image, de l'électronique aussi bien des sondes que de l'appareil lui-même, nécessite un perfectionnement permanent de la part des opérateurs. L'examen est mené par voies endovaginale et abdominale associées. Le diagnostic sera évoqué devant l'association de plusieurs signes : absence de sac gestationnel dans l'utérus dont la muqueuse présente un aspect inhabituel en rapport avec la déciduatisation. Il peut exister une masse hétérogène latéro-utérine d'autant plus évocatrice qu'ipsilatérale par rapport au corps jaune ovarien. Cette masse peut contenir un sac typique voire avec une vésicule vitelline ou un embryon. L'existence d'un épanchement liquidien rétro-utérin plus rare est un élément diagnostique et pronostique. Les résultats

échographiques ne peuvent être analysés qu'en connaissance des résultats biologiques et réciproquement.

La biologie est dominée par le dosage quantitatif de l'hCG et de sa sous-unité β , et de la progestérone plasmatiques. D'autres examens en fonction du contexte hémodynamique... NFS, RAI, coagulation ainsi qu'un groupe sanguin sont à ne pas négliger, y compris en dehors de l'urgence vitale.

La β hCG plasmatique est le premier pivot. Au-delà de 1 000 mUI/ml et a fortiori de 2 000 mUI/ml, le sac ovulaire doit être visible en intra-utérin... Son absence associée à un des autres signes échographiques décrits ci-dessus a une sensibilité supérieure à 90 %.

La progestéronémie est liée à l'évolutivité de la grossesse. En cas de pathologie son taux baisse avant celui de la β hCG. La première valeur seuil retenue est celle de 25 ng/ml, si le taux est supérieur, la grossesse est évolutive, tout comme des β hCG supérieurs à 1 000 mUI/ml. À l'inverse, un taux inférieur faible de moins de 5 ng/ml permet d'éliminer une grossesse intra-utérine d'évolution normale.

La combinaison de ces paramètres cliniques, échographiques et biologiques va aboutir à un arbre diagnostique décrit par Carson & Buster [14]. En France le score établi par H. Fernandez (Tableau 2) a une valeur dans la décision thérapeutique.

Tableau 2 - Score de H. Fernandez

	1	2	3
Terme Jours aménorrhée	> 49	42-49	≤ 42
β hCG plasmatiques mUI/ml	≤ 1 000	1 000-5 000	> 5 000
Progestéronémie ng/ml	≤ 5	5-10	> 10
Douleur	Absente	Provoquée	Spontanée
Hématosalpinx en cm	≤ 1	1-3	> 3
Hémopéritoine en ml	0	1-100	> 100

La conduite à tenir s'orientera vers une prise en charge médico-chirurgicale, médicale « pure », chirurgicale d'emblée, selon la localisation [15] et le stade. Quel que soit le choix, il est important de souligner la possibilité de passer 24 h/24 d'une option à une autre.

La prise en charge chirurgicale est traitée au chapitre suivant. Mais dans le traitement médical elle doit être disponible, parfois rapidement. Elle repose sur la coelioscopie opératoire disponible depuis plus de 30 ans qui est passée du diagnostic à la thérapeutique. La laparotomie est rarement nécessaire... mais cette option existe toujours.

Quelle que soit l'option thérapeutique, la prévention de l'immunisation Rhésus chez les femmes Rh négatives quel que soit celui du conjoint doit être évoquée.

La prise en charge médicale est envisagée seule [16] ou en complément, avant ou après la chirurgie [40].

Première prise en charge, l'abstention. Une GEU sur cinq environ peut involuer. On peut avec prudence, en l'absence de signe clinique, avec un taux de β hCG bas proposer une surveillance biologique des β hCG plasmatiques, rapportés aux abaques de leur diminution. Cette attitude nécessite une compliance et une adhésion parfaite de la patiente ainsi que la possibilité d'instaurer une autre thérapeutique rapidement [17].

Seconde prise en charge médicale, la thérapeutique médicamenteuse dominée par l'emploi du méthotrexate.

Le méthotrexate (MTX), agent cytotoxique, est employé depuis la fin des années 90. Au début après diagnostic coelioscopique, en faisant un traitement chirurgico-médical [36]. Puis son emploi isolé a été instauré [18, 19].

Plusieurs modes d'administration sont disponibles, per os, injection intramusculaire, injection *in situ* échoguidée [20] ou coelïoguidée (ceci en fait un traitement médocochirurgical...), unidose mais parfois multidoses [21, 22].

Sa posologie est de 1-1,5 mg/kg ou 50 mg/m² par dose.

L'utilisation du méthotrexate requiert des **examens préthérapeutiques** utilisés dans la surveillance de son efficacité et à la recherche de l'apparition d'effets toxiques :

- un dosage quantitatif des β hCG plasmatiques et une progestéronémie de base,
- une numération globulaire à la recherche d'une anémie, un dosage des transaminases (ASAT, ALAT), éventuellement une évaluation de la fonction rénale (urémie et créatininémie) et de la coagulation (TP-TCA).

Le méthotrexate a des **effets secondaires** cliniques et biologiques qu'il convient de connaître.

Sur le plan clinique peuvent apparaître des nausées voire vomissements avec douleurs abdominales (presque 75 % des patientes), stomatites, conjonctivites, des effets cutanés comme une alopecie ont été décrits, un cas de toxidermie a été rapporté [23]. L'information préalable de la patiente est indispensable orale ou mieux écrite, nous y reviendrons.

Sur le plan biologique, une thrombocytopénie, une insuffisance rénale ou hépatique, ou des anomalies de la crase sanguine avant traitement contre-indiquent l'emploi du méthotrexate.

Ces effets secondaires augmentent avec le nombre de doses de MTX, l'emploi d'acide folinique est recommandé par la plupart des équipes travaillant sur les protocoles thérapeutiques.

Les éléments du diagnostic sont posés, les axes thérapeutiques tracés.

En pratique, quelle attitude adopter ?

Quand peut-on raisonnablement proposer une approche médicale de la GEU ? Ce qui ne se conçoit qu'en milieu chirurgical adapté...

Le traitement médical est proposé lorsque la probabilité d'une évolution vers une forme chirurgicale est faible [24, 25].

Première étape : le diagnostic de la GEU

L'échelle de risque de GEU de Coste (Tableau 1) nous oriente sur le diagnostic. Puis le score de Fernandez va orienter vers un traitement médical ou chirurgical (Tableau 2). Les critères avec un score de 1 à 3 sont :

- l'aménorrhée classée en plus de 7 semaines, 6 à 7 et moins de 6,
- le taux de β hCG plasmatiques en mUI/ml, avec moins de 1 000, de 1 000 à 5 000 et plus de 5 000,
- la progestéronémie en ng/ml avec moins de 5, de 5 à 10 et plus de 10,
- cliniquement la douleur sur échelle visuelle analogique est soit absente, soit provoquée, soit spontanée,
- l'évaluation échographique de l'hématosalpinx en cm, moins de 1, entre 1 et 3 et supérieur à 3,
- et enfin la présence d'un hémopéritoine qui sera estimé en ml, absent, présent inférieur à 100 ml, supérieur à 100 ml.

Un score inférieur à 13 permet d'envisager un traitement médical, au-delà l'option chirurgicale prime [26].

LE TRAITEMENT MÉDICAL EST ENVISAGÉ, COMMENT LE CONDUIRE ?

Reprenons l'arbre décisionnel tiré des publications de Carson et Buster [14] et de Seeber et Barnhart [37].

Les β hCG sont supérieurs à 100 000 mUI/ml et/ou... la progestéronémie au-delà de 25 ng/ml, la grossesse est intra-utérine et évolutive, ce que confirmera l'échographie.

À l'inverse, la présence d'une grossesse intra-utérine évolutive ou arrêtée intra-utérine rendent inutiles les examens biologiques précédents....

Devant un taux bas de β hCG ou de progestérone et l'absence d'image intra-utérine, on propose en ambulatoire un curetage avec demande en urgence de recherche de villosités choriales. S'il existe des villosités, il s'agit d'une fausse couche simple, en l'absence de villosités on demande un nouveau dosage de β hCG, s'ils chutent (cf. cas précédent), fausse couche. En cas d'élévation, une GEU est à craindre, le traitement médical est envisagé en l'absence de sac, un sac visible de plus de 40 mm impose un traitement chirurgical. Si d'emblée l'échographie montre un sac gestationnel extra-utérin, sa taille conditionnera le choix thérapeutique entre chirurgie d'emblée ou méthotrexate.

Si le traitement médical est possible, rendu possible par un diagnostic de plus en plus précoce avec un succès estimé entre 65 à 95 %, sans chirurgie secondaire, sa mise en route doit être protocolée.

L'ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE

Dans un essai publié en 1996 par Korhonen [28] portant sur 60 patientes comparant un traitement per os par méthotrexate à une expectative, il n'a pas été montré de différence entre les 2 groupes, avec 77 % de succès, abstention de coelioscopie et chute des β hCG. Cette attitude est à modérer car nombre de GEU ont été découvertes a posteriori sur des obturations tubaires et étaient passées inaperçues. Les techniques actuelles vont-elles par leur précocité diagnostique permettre d'augmenter le taux d'abstention ? Quels critères ? Toujours Korhonen [29] 2 ans plus tôt avait proposé cette attitude devant des

taux de β hCG $< 1\ 000$ mUI/ml. Atri [30] en 1996 lui aussi montrait la pertinence de la surveillance de la décroissance des β hCG dans la non-intervention.

Une information préalable de la patiente sur les modalités d'administration du MTX, ses effets secondaires, la surveillance clinique biologique est indispensable, au mieux soutenue par un document reprenant ces recommandations ainsi que les indications amenant à consulter, numéros de téléphone en cas d'urgence... est souhaitable.

Une première dose IM de MTX 1 mg/kg est administrée [39]. Il existe l'alternative de l'administration dans le sac gestationnel s'il est visible ET accessible à une ponction échoguidée [20].

La surveillance est clinique avec de fréquentes douleurs abdominopelviennes les 3 premiers jours en rapport avec la lyse de la GEU ou son expulsion, sans perdre de vue la possibilité d'une fissuration tubaire. En cas de doute l'échographie, qui n'est pas systématique en cas d'évolution simple, a toute sa place. Le recours à la chirurgie doit être possible. La surveillance biologique comprend un dosage des β hCG plasmatiques à J4, rapporté aux abaques. Un dosage plus précoce n'est plus pratiqué actuellement car une augmentation avant la décroissance a conduit à une intervention dans de nombreux cas. Si la décroissance est inférieure à 15 % une nouvelle injection d'1 mg/kg est faite à J7, associée à de l'acide folinique à la dose théorique de 0,1 mg/kg toutes les 48 h [31].

En cas d'injections répétées de MTX, les effets secondaires seront plus fréquents [7], digestifs à type de nausées et vomissements, diarrhées, brûlures gastriques dans un quart des cas, oculaires comme une conjonctivite dans un tiers des cas.

Une méta-analyse de Banhart en 2003 [32].

Thurman en février 2010 [33] sur une cohorte de 187 patientes traitées par MTX a tenté de déterminer un seuil de prédiction pour l'utilité d'une 2^e injection de MTX. En cas de baisse de plus de 50 % des β hCG par rapport au dosage préthérapeutique, la sensibilité est de 100 % et la spécificité de 57,4 % quant à la nécessité d'une nouvelle injection chez les patientes dont le taux initial était inférieur à 2 000 mUI/ml. Dans le groupe supérieur à 2 000 mUI/ml, la spécificité chute à 37,9 pour la même sensibilité de 100 %.

Un nouveau dosage des β hCG est réalisé à J14, si de nouveau la décroissance est inférieure à 15 % l'injection est répétée [34]. Une évaluation de ce protocole a été réalisée par les équipes strasbourgeoises et rapportée dans l'article de Garbin [23]. Parmi 202 patientes prises en charge sur une période de 4 ans entre 99 et 2003 pour une GEU, 149 (74 %) ont bénéficié d'un traitement médical par MTX. Parmi elles 19 ont dû avoir une 2^e injection et une 3. 25 patientes (16,8 %) ont eu recours à un traitement chirurgical. Le taux de succès du traitement médical et celui du traitement chirurgical sont comparables autour de 83 %.

La comparaison des traitements médicamenteux et chirurgicaux dans les études randomisées ne met pas en évidence de supériorité d'une ou l'autre des options [35, 27, 07, 38].

La difficulté réside dans les critères de sélection pour le choix thérapeutique. Le seuil des β hCG se centre entre 1 000 et 2 500 mUI/ml, voire 5 000 pour la publication de Garbin [23]. La taille de la GEU est diversement appréciée avec un seuil autour de 4 cm, de même pour l'épanchement péritonéal retrouvé dans le score de Fernandez qui n'est pas un facteur prédictif dans toutes les séries. La présence d'un embryon pulsatile est un facteur de risque classiquement contre-indiquant l'option médicale.

INDICATION DE CHIRURGIE SECONDAIRE APRÈS TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

État hémodynamique altéré, épanchement péritonéal symptomatique, douleurs abdominales pelviennes croissantes et rebelles. L'apparition d'un effet indésirable du traitement médical alors qu'une nouvelle injection serait nécessaire avec une réascension des β hCG plasmatiques doit faire discuter un changement de thérapeutique.

Combien de doses de MTX ?

La littérature est peu prolixe. Un essai publié dans le Lancet en 97, avec tirage au sort sur plusieurs centres n'a pas montré de supériorité des injections répétées de MTX par comparaison au traitement coelioscopique conservateur. Les essais ultérieurs tendent à montrer de meilleurs résultats des doses répétées de MTX.

Il semble utile de rappeler que le traitement de référence est coeliochirurgical et que ce dernier sera traité dans le chapitre suivant.

Chaque méthode n'a pas un succès de 100 %, ce qui est considéré comme une faille du traitement varie selon la méthode.

En cas de traitement chirurgical radical la reprise chirurgicale, en cas de traitement chirurgical conservateur une réascension des β hCG conduisent au traitement médical par MTX, et si malgré cet ajout le taux ne baisse pas on ne parlera d'échec que si une réintervention chirurgicale est utile. Enfin, en cas de traitement médical premier, l'échec est-il la répétition des doses ou plus volontiers la nécessité d'une coelioscopie ?

CONCLUSION

Le traitement médical de la GEU a une place entière dans l'approche thérapeutique de cette pathologie qui a toujours un risque vital. Un diagnostic précoce en est la clé. Mais ceci ne se conçoit qu'avec une collaboration étroite médicochirurgicale au sein d'une équipe rodée au passage d'une méthode à une autre. La publication de Gervaise [40] constitue une synthèse de cette prise en charge.

Bibliographie

- [1] Desroque D, Capmas P, Legendre G, Bouyer J, Fernandez H. Fertilité après grossesse extra-utérine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39(5):395-400.
- [2] Gervaise A, Fernandez H. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 May;39(3):F17-24.
- [3] Saucedo M, Deneux-Tharoux C, Bouvier-Colle MH. Épidémiologie des morts maternelles en France 2001-2006. *BEH* 2-3, 19 janvier 2010:10-14.
- [4] Coste J, Bouyer J, Ughetto S, Gerbaud L, Fernandez H, Pouly J *et al.* Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992-2002). *Hum Reprod* 2004;19:2014-2018.
- [5] <http://www.isuogmacau2011.com/assets/Uploads/aogm/Guidelines/RCOG---UK/GT21 Management- Tubal- Pregnancy-2004.pdf>
- [6] Goffinet F, Dreyfus M, Madelenat P. Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge de la grossesse extra-utérine. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:180-185.
- [7] Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM *et al.* Randomised trial on systemic methotrexate *versus* laparoscopic salpingotomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997; 350:774-779.
- [8] Vaissade L, Gerbaud L, Pouly JL, Job-Spira N, Bouyer *et al.* Comparaison coût-effectivité de la coelochirurgie *versus* le traitement médical au méthotrexate à partir du registre des grossesses extra-utérines d'Auvergne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32: 447-458.
- [9] Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician* 2005;72:1707-1714.
- [10] Fernandez H, Lelaidier C, Thouvenez V, Frydman R. The use of a pretherapeutic predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;6:995-998.
- [11] Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J, Fernandez H, Gerbaud L *et al.* Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157: 185-194.
- [12] Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B, Germain E, Glowaczower E, Fernandez H *et al.* Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. *Human Reprod* 1994;9:742-745.
- [13] Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence and risk factors *Contracept Fertil Sex* 1996; 24:135-139.
- [14] Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 1993;329:1174-1181.
- [15] Jourdain O, Fontanges M, Schiano A, Rauch F, Gonnet JM. Prise en charge des autres ectopies annexielles (cornuale, interstitielle, angulaire, ovarienne). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:93-100.
- [16] Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2000;343:1325-9.
- [17] Jaspan D, Giraldo-Isaza M, Dandolu V, Cohen AW. Compliance with methotrexate therapy for presumed ectopic pregnancy in an inner-city population. *Fertil Steril* 2010Aug; 94(3):1122-1124.
- [18] Fernandez H, Baton C, Lelaidier C, Frydman R. Conservative management of ectopic pregnancy: prospective randomized clinical trial of methotrexate *versus* prostaglandin sulprostone by combined transvaginal and systemic administration. *Fertil Steril* 1991; 55:746-50.
- [19] Fernandez H, Yves V, Pauthier S, Audibert F, Frydman R. Randomised trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility *Hum Reprod* 1998;13:3239-3243.
- [20] Fernandez H, Pauthier S, Doumerc S, Lelaidier C, Olivennes F, Ville Y *et al.* Ultrasound-guided injection of methotrexate *versus* laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;63:25-29.
- [21] Klausner C, May W, Johnson V, Cowan B, Hines R. Methotrexate for ectopic pregnancy: a randomized single dose compared with multiple dose. *Obstet Gynecol* 2005;105:64S.

- [22] Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Akbari H. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006;85:1661-1666.
- [23] Garbin O, Helmlinger C, Meyer N, David-Montefiore E, Vayssiere C. Peut-on traiter 74 % des grossesses extra-utérines par un traitement médical ? À propos d'une série de 202 patientes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39(1):30-36.
- [24] Rozenberg P, Chevret S, Camus E, De Tayrac R, Garbin O, De Poncheville L *et al.* Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. *Human Reprod* 2003;18:1802-1808.
- [25] Lipscomb GH, Mc Cord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341:1974-1978.
- [26] Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, De Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:181-185.
- [27] Fernandez H, Yves-Vincent SC, Pauthier S, Audibert F, Frydman R. Randomized trial of conservative laparoscopic treatment and methotrexate administration in ectopic pregnancy and subsequent fertility. *Hum Reprod* 1998;13:3239-3243.
- [28] Korhonen J, Stenman UH, Ylostalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:775-8.
- [29] Korhonen J, Stenman UH, Ylostalo P. Serum human chorionic gonadotrophin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;61:632-6.
- [30] Atri M, Leduc C, Gillett P, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G *et al.* Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics* 1996;16:755-75.
- [31] Nieuwerkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, Van der Veen F, Wijker W, Bossuyt PM. Systemic methotrexate therapy *versus* laparoscopic salpingostomy in patients with tubal pregnancy. Part I. Impact on patients' health-related quality of life. *Fertil Steril* 1998;70:511-7.
- [32] Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101:778-84.
- [33] Thurman AR, Cornelius M, Korte JE *et al.* An alternative monitoring protocol for single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:139.e1-6.
- [34] Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1759-1762.
- [35] Fernandez H, Pauthier S, Doumerc S, Lelaïdier C, Olivennes F, Ville Y *et al.* Ultrasound-guided injection of methotrexate *versus* laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;63:25-29.
- [36] Canis M, Savary D, Pouly JL, Wattiez A, Mage G. Grossesse extra-utérine : critères de choix du traitement médical ou du traitement chirurgical. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:54-63.
- [37] Seeber BE, Barnhart KT. Suspected Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:399-413.
- [38] Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998;92:989-994.
- [39] Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;77:754-7.
- [40] Gervaise A. Conduite à tenir en cas de prise en charge non chirurgicale d'une grossesse extra-utérine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:64-74.