



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge thérapeutique des grossesses extra-utérines tubaires : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français et de la Société de chirurgie gynécologique et pelvienne

Therapeutic management of tubal ectopic pregnancies: Clinical practice guidelines of CNGOF and SCGP

Aubert Agostini^{a,*}, Guillaume Legendre^b, François Margueritte^c, Anaëlle Colas^c, Gery Lamblin^d, Chloé Miguet-Bensouda^d, Louis Marcellin^e, Guillaume Parpex^e, Jérémy Boujenah^f, Audrey Astruc^g, Pierre-Emmanuel Bouet^g, Henri Marret^h, Élodie Debrasⁱ, Stéphanie Huberlant^j, Vincent Letouzey^j, Dio Adriamanjay^k, Pauline Chauvet^l, Margaux Jegaden^m, Solène Vigoureuxⁿ, Ludivine Dion^o, Yohann Dabi^p, Perrine Capmas^m, Hervé Fernandez^m

^a Département de gynécologie et obstétrique, hôpital de la Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, Marseille, France

^b Service de gynécologie et obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

^c Service de gynécologie et obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France

^d Hôpitaux Universitaires de Lyon, hôpital Femme Mère Enfant (HFME), Lyon, France

^e Service de gynécologie et obstétrique, hôpital Cochin, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

^f Service de gynécologie et obstétrique, hôpital Saint-Antoine, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

^g Service de gynécologie et obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

^h Service de gynécologie et obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Tours, Tours, France

ⁱ Service de gynécologie et obstétrique, hôpital d'Albi, Albi, France

^j Service de gynécologie et obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, Nîmes, France

^k Service de gynécologie et obstétrique, hôpital de la Conception, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

^l Service de gynécologie et obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

^m Service de gynécologie et obstétrique, hôpital de Bicêtre Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France

ⁿ Service de gynécologie et obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France

^o Service de gynécologie et obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes, France

^p Service de gynécologie et obstétrique, hôpital Tenon, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés:

Grossesse extra-utérine
Grossesse extra-utérine tubaire
Expectative
Méthotrexate
Salpingotomie
Salpingectomie
Recommandation

RÉSUMÉ

La Grossesse Extra-Utérine (GEU) est définie par la présence d'une grossesse ou d'un résidu de grossesse en dehors de la cavité utérine, sa prévalence est d'environ 2%. La GEU tubaire est définie comme la présence d'une grossesse ou d'un résidu de grossesse dans la portion extra-myométriale de la trompe (isthme, ampoule ou pavillon) et représente 96 à 99% des localisations de GEU. La prise en charge de la GEU tubaire doit dépendre à la fois de son activité et de son caractère symptomatique ou non. Concernant la prise en charge en urgence d'une GEU tubaire, il est recommandé de ne pas envisager une attitude expectative pour des patientes présentant une GEU tubaire symptomatique, ni pour des patientes présentant une GEU tubaire active (Recommandation forte, qualité de la preuve basse). Il est recommandé de proposer une attitude expectative comme alternative au traitement médical par méthotrexate (MTX) aux patientes présentant une GEU tubaire

* Auteur correspondant.

Adresse e-mails : aubert.agostini@ap-hm.fr (A. Agostini), Guillaume.Legendre@chu-angers.fr (G. Legendre), fmargueritte@gmail.com (F. Margueritte), colasanaelle@gmail.com (A. Colas), gery.lamblin@chu-lyon.fr (G. Lamblin), chloe.miguet-bensouda@chu-lyon.fr (C. Miguet-Bensouda), louis.marcellin@aphp.fr (L. Marcellin), guillaume.parpex@aphp.fr (G. Parpex), drboujenahjeremy@gmail.com (J. Boujenah), Audrey.Astruc@chu-angers.fr (A. Astruc), PierreEmmanuel.Bouet@chu-angers.fr (P.-E. Bouet), henri.marret@univ-tours.fr (H. Marret), elodie.debras@aphp.fr (É. Debras), Stéphanie.huberlant@chu-nimes.fr (S. Huberlant), vincent.letouzey@chu-nimes.fr (V. Letouzey), Dio.andriamanjay@ap-hm.fr (D. Adriamanjay), po.chauvet@gmail.com (P. Chauvet), margaux.jegaden@gmail.com (M. Jegaden), solene.vigoureux@chu-nantes.fr (S. Vigoureux), dion.ludivine@orange.fr (L. Dion), yohann.dabi@gmail.com (Y. Dabi), perrine.capmas@aphp.fr (P. Capmas), hervefernandez@orange.fr (H. Fernandez).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2025.10.023>

Disponible en ligne 1 novembre 2025

2468-7189/© 2025 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

non active et asymptomatique (Recommandation forte, qualité de la preuve basse). Il est recommandé de proposer une attitude expectative comme alternative au traitement chirurgical aux patientes présentant une GEU tubaire non active et asymptomatique (Recommandation forte, qualité de la preuve très basse). Il est recommandé, en cas de prise en charge d'une GEU tubaire par expectative, de réévaluer systématiquement cliniquement et biologiquement la patiente à 48 heures (Recommandation forte, qualité de la preuve basse) et en cas de décroissance des HCG > 15% à 48 h, il est recommandé de poursuivre la surveillance de la décroissance une fois par semaine jusqu'à négativation en l'absence de signes de GEU tubaire symptomatique (Recommandation forte, qualité de la preuve très basse). Si une attitude d'expectative est retenue, en cas d'augmentation des HCG > 15% à 48 h ou en cas de GEU tubaire devenant symptomatique, il est recommandé de ne pas poursuivre l'attitude expectative (Recommandation forte, qualité de la preuve basse). Concernant les modalités du traitement médical de la GEU tubaire, il est recommandé de ne pas privilégier un protocole multidose par rapport à un protocole monodose afin d'augmenter le taux de succès d'un traitement par MTX (Recommandation forte, qualité de la preuve modérée). Il est recommandé de privilégier le traitement monodose de MTX au protocole multidose afin de limiter le risque d'effets indésirables (Recommandation forte, qualité de la preuve élevée). Il est recommandé de ne pas associer systématiquement un traitement par mifépristone à une injection de MTX pour augmenter l'efficacité du traitement médical d'une GEU tubaire (Recommandation forte, qualité de la preuve élevée). Concernant la prise en charge chirurgicale, chez une patiente présentant une GEU tubaire, il est recommandé de réaliser soit une salpingotomie soit une salpingectomie pour la fertilité. (Recommandation forte, qualité de la preuve élevée). Il est recommandé de ne pas pratiquer une expression tubaire pour diminuer la morbidité par rapport à la salpingotomie (Recommandation forte, qualité de la preuve très basse).

ABSTRACT

Keywords:

Ectopic pregnancy
Tubal ectopic pregnancy
Expectant management
Methotrexate
Salpingotomy
Salpingectomy
Recommendation

Ectopic Pregnancy is defined as the presence of a pregnancy or pregnancy residue outside the uterine cavity, with a prevalence of approximately 2%. Tubal ectopic pregnancy is defined as the presence of a pregnancy or pregnancy residue in the extra-myometrial portion of the fallopian tube (isthmus, ampulla, or fimbriae), and accounts for 96 to 99% of ectopic pregnancy locations. Management of tubal ectopic pregnancy should depend on both its activity and whether it is symptomatic or not. Regarding emergency management of tubal ectopic pregnancy, it is recommended not to consider expectant management for patients with symptomatic tubal ectopic pregnancy, nor for patients with active tubal ectopic pregnancy (Strong recommendation, low quality of evidence). It is recommended to offer expectant management as an alternative to medical treatment with MTX (methotrexate) for patients with non-active and asymptomatic tubal ectopic pregnancy (Strong recommendation, low quality of evidence). It is recommended to offer expectant management as an alternative to surgical treatment for patients with non-active and asymptomatic tubal ectopic pregnancy (Strong recommendation, very low quality of evidence). In cases of expectant management of tubal ectopic pregnancy, it is strongly recommended to systematically re-evaluate the patient clinically and biologically at 48 hours (Strong recommendation, low quality of evidence). If hCG levels decrease by more than 15% at 48 hours, it is recommended to continue monitoring weekly until negativity, provided there are no signs of symptomatic tubal ectopic pregnancy (Strong recommendation, very low quality of evidence). If an expectant approach is chosen, and there is an increase in hCG levels of more than 15% at 48 hours or the tubal ectopic pregnancy becomes symptomatic, it is recommended to discontinue expectant management (Strong recommendation, low quality of evidence). Regarding medical treatment of tubal ectopic pregnancy, it is recommended not to favor a multi-dose protocol over a single-dose protocol to increase the success rate of MTX treatment (Strong recommendation, moderate quality of evidence). It is recommended to prefer the single-dose MTX protocol over the multi-dose protocol to limit the risk of adverse effects (Strong recommendation, high quality of evidence). It is also recommended not to systematically combine mifepristone treatment with an MTX injection to improve the efficacy of medical treatment for tubal ectopic pregnancy (Strong recommendation, high quality of evidence). Regarding surgical management, in a patient with tubal ectopic pregnancy, it is recommended to perform either salpingotomy or salpingectomy with regard to fertility (Strong recommendation, high quality of evidence). It is recommended not to perform tubal expression in order to reduce morbidity compared to salpingotomy (Strong recommendation, very low quality of evidence).

1. Introduction

Le but de ces recommandations pour la pratique clinique (RPC) a été de déterminer la prise en charge de la grossesse extra-utérine (GEU) tubaire en réévaluant la définition et les facteurs de risque de survenue d'une GEU tubaire ainsi que de déterminer les stratégies pour traiter et conseiller les femmes ayant une GEU tubaire. Elles visent à aider dans leur pratique clinique quotidienne les professionnels de santé amenés à informer ou prendre en charge les patientes ayant eu une GEU. Les spécificités de la prise en charge d'une GEU non tubaire ne seront pas traitées dans ces recommandations. La thématique de cette RPC a été proposée par le conseil scientifique (CS) du CNGOF au bureau et conseil d'administration

(CA) du CNGOF, qui l'a validée. Le choix du CS du CNGOF pour ce sujet a été motivé par la fréquence de la maladie (environ 2% des grossesses) et sa sévérité potentielle ainsi que par les importantes données scientifiques nouvelles depuis dix ans. Le CA du CNGOF sur proposition du CS a désigné un président pour le groupe de travail. Le groupe de travail a été constitué à parts égales de gynécologues-obstétriciens, femmes et hommes, juniors et seniors, d'Île-de-France et des Régions.

Les indications du méthotrexate (MTX), qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) [1] ne seront pas discutées dans cet article car elles sont inchangées et détaillées dans l'avis d'expert du CNGOF sur l'utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) du MTX en gynécologie [2].

2. Méthodologie

Dans un premier temps, le Président et les coordonnateurs du groupe de travail ont défini les questions à traiter et ont désigné les membres du groupe de travail en charge de chacune d'elles. Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Ainsi dans une population donnée (P), le résultat d'un traitement (I) est évalué par rapport à un traitement de référence (C), voire l'absence de traitement, sur des critères de jugement définis *a priori* (O).

2.1. Introduction générale sur la méthode GRADE®

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE®. Cette méthode permet, après une analyse quantitative de la littérature, de déterminer séparément la qualité des preuves, et donc de donner une estimation de la confiance que l'on peut avoir de l'analyse quantitative et un niveau de recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories:

- haute: les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet;
- modérée: les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même;
- basse: les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même;
- très basse: l'estimation de l'effet est très incertaine. L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement puis un niveau global de preuve est défini à partir de la qualité des preuves des critères cruciaux.

La formulation finale des recommandations est toujours binaire: soit positive soit négative et soit forte soit faible:

- forte: il est recommandé de faire ou ne pas faire (GRADE 1+ ou 1-);
- faible: il est probablement recommandé de faire ou de ne pas faire (GRADE 2+ ou 2-)

2.2. Introduction générale sur la méthode GRADE Grid

La force de la recommandation est déterminée en fonction de cinq facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE Grid:

- estimation de l'effet;
- le niveau global de preuve: plus il est élevé, plus probablement la recommandation sera forte;
- la balance entre effets désirables et indésirables: plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte;
- les valeurs et les préférences: en cas d'incertitude ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible; ces valeurs et préférences doivent être obtenues au mieux auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire);
- coûts: plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la recommandation sera faible.

2.3. Champs des recommandations

Nous avons choisi de traiter 17 questions réparties en 3 champs. Ces questions ont été sélectionnées pour trois raisons différentes: leur importance, des progrès significatifs depuis les précédentes recommandations, ou encore le fait qu'elles donnaient matière à discussion.

Les champs et questions suivants ont été retenus pour le recueil et l'analyse de la littérature:

- Champ 1: épidémiologie de la grossesse extra-utérine tubaire:
 - Quelle est la définition de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) tubaire ?;
 - Quelles sont l'incidence et la prévalence de la Grossesse Extra-Utérine (GEU) tubaire ?;
 - Quels sont les facteurs de risque de Grossesse Extra-Utérine (GEU) tubaire ?;
- Champ 2: prise en charge en urgence d'une GEU tubaire:
 - 2.1. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement par MTX est-elle moins morbide ?;
 - 2.2. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement chirurgical est-elle moins morbide ?;
 - 2.3. Quelle est la définition de l'échec de traitement médical ?;
 - 2.4. Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, le régime multidose est-il plus efficace que le régime monodose ?;
 - 2.5. Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, l'ajout de mifépristone augmente-t-il l'efficacité du traitement (taux de décroissance des HCG/Nécessité d'une prise en charge chirurgicale) ?;
 - 2.6. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, le traitement par MTX par rapport au traitement chirurgical est-il moins morbide ?;
 - 2.7. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'utilisation d'un score pré-thérapeutique permet-il par rapport à l'utilisation d'un taux d'HCG seul (ou de la cinétique) d'augmenter le taux de succès du traitement par MTX ?;
 - 2.8. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'utilisation d'un score pré-thérapeutique permet-il par rapport à l'utilisation de l'échographie, pour le choix du traitement, d'augmenter le taux de succès du traitement par MTX ?;
 - 2.9. Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à la salpingectomie est-elle moins morbide ?;
 - 2.10. Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à l'expression tubaire est-elle moins morbide ?;
- Champ 3: surveillance et prise en charge à distance d'une GEU tubaire:
 - 3.1. Chez une patiente présentant une GEU traitée par MTX, le suivi par échographie et cinétique des HCG par rapport au suivi par cinétique des HCG uniquement est-il plus efficace ?;
 - 3.2. Chez une patiente avec un antécédent de GEU tubaire, la réalisation systématique d'un bilan tubaire (cœlioscopie/HSG/Hycosi) par rapport à l'expectative permet-elle d'améliorer la fertilité ultérieure ou d'éviter le risque de récurrence ?;
 - 3.3. Chez une patiente présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, le traitement chirurgical par rapport au traitement par MTX diminue-t-il le risque de complications ?.

3. Résultats

3.1. Champ 1: épidémiologie de la GEU

3.1.1. Quelle est la définition de la GEU tubaire?

La première description des GEU est réalisée dès 1803 par Arnaud André qui présente un essai sur les GEU à l'Académie de Médecine [3]. La GEU est définie par la présence d'une grossesse ou d'un résidu de grossesse en dehors de la cavité utérine [3]. Cette définition exclut donc les grossesses interstitielles (situées dans la portion intramyométriale de la trompe), les grossesses cervicales, les grossesses isthmiques, les grossesses cornuales (développées dans une corne

Tableau 1

La GEU non active est définie lorsque l'ensemble des critères sont réunis. La présence d'un critère de GEU active ou peu active, fait changer dans les catégories actives ou peu actives, si présence d'un des critères de cette catégorie.

	GEU non active	GEU peu active	GEU active
Taux de BHCG (UI)	< 1000	1000 à 5000	> 5000
Progestéronémie ^a (nmol/mL)	< 2	Entre 2 et 10	> 10
Taille de l'image latéro-utérine (mm)	< 35 mm	< 35 mm	≥ 35
Présence d'une activité cardiaque au sein de l'embryon	Non	Non	Oui
Épanchement intra-abdominal	Non	Non	Oui

^a La progestérone est un marqueur d'activité de la grossesse indépendant de sa localisation et son utilisation systématique n'est pas un critère obligatoire (du fait que son dosage en urgence n'est pas disponible dans tous les centres) mais un critère conseillé.

rudimentaire) ou sur cicatrice de césarienne. Les grossesses ovariennes et abdominales sont également exclues de ces recommandations du fait d'une prise en charge spécifique.

La GEU tubaire représente 96 à 99% des localisations de GEU. Les localisations tubaires sont dans 4,7% pavillonnaires, 83% ampullaires (2/3 distaux) et 12,3% isthmiques [4]. La prise en charge de la GEU tubaire doit dépendre à la fois de son activité et de son caractère symptomatique ou non [5–12].

Le groupe d'experts propose de définir la GEU tubaire comme la présence d'une grossesse ou d'un résidu de grossesse dans la portion extra-myéométriale de la trompe (isthme, ampoule ou pavillon).

Le groupe d'experts propose de définir la GEU tubaire afin de mieux guider la prise en charge en fonction de l'activité de la GEU et de la symptomatologie de la patiente.

Ainsi, le groupe d'experts propose de différencier en la GEU tubaire, d'abord, en fonction de son potentiel d'activité (et donc du risque de complications potentielles) (cf. [Tableau 1](#)):

- la GEU tubaire non active qui est définie par:
 - un taux de BHCG < 1000 UI,
 - et un taux de progestérone < 2 nmol/mL *,
 - et la présence d'une masse latéro-utérine de moins de 35 mm sans activité cardiaque,
 - et l'absence d'épanchement intra-abdominal;
- la GEU tubaire peu active qui est définie par:
 - un taux de BHCG > 1500 et < 5000 UI,
 - et un taux de progestérone > 2 nmol/mL et < 10 nmol/mL *,
 - et la présence d'une image latéro-utérine de moins de 35 mm sans activité cardiaque,
 - et l'absence d'épanchement intra-abdominal;
- la GEU tubaire active qui est définie par:
 - un taux de BHCG > 5000 UI,
 - ou un taux de progestérone > 10 nmol/mL *,
 - ou la présence d'une image latéro-utérine ≥ 35 mm et/ou d'une activité cardiaque,
 - ou la présence d'un épanchement intra-abdominal.

Le groupe d'experts propose également de définir la GEU tubaire en fonction de la symptomatologie de la patiente, en distinguant:

- la GEU asymptomatique qui est définie par:
 - une stabilité hémodynamique (Pressions artérielles et/ou pouls normaux),
 - et une absence de douleur abdomino-pelvienne provoquée lors de l'examen clinique (palpation abdominale ou toucher vaginal);
- la GEU symptomatique qui est définie par:
 - une douleur abdomino-pelvienne spontanée ou provoquée lors de l'examen clinique (palpation abdominale ou toucher vaginal),
 - ou une instabilité hémodynamique.

3.1.2. Quelles sont l'incidence et la prévalence de la GEU tubaire?

L'estimation des différents taux d'incidence ou de prévalence de GEU est exprimée soit en fonction du taux de naissances vivantes, soit en fonction du nombre total de grossesses (incluant les fausses couches, les interruptions de grossesses volontaires ou non, les GEU).

Les données les plus récentes sont celles réalisées par Zhang et al. avec l'aide de la *Global Burden Disease study* (GBD) [13]. Cette étude permet d'estimer un *Age Standardized Incidence Rate* (ASIR) de GEU en 2019 à 170,33 pour 100 000 personnes et un taux de décès standardisé sur l'âge (*Age Standardized Death Rate*, ASDR) estimé à 0,16 pour 100 000 personnes.

Le taux de GEU standardisé sur l'âge est en 2019 estimé à 117,39 pour 100 000 personnes IC95% [89,64–151,53] dans le monde et le nombre de cas incidents à 341 300 IC95% [259100–444100] en Europe de l'Ouest en 2019

En France, l'étude de 1999 sur le registre rétrospectif d'Auvergne estimait le taux de GEU à 20,2 pour 1000 naissances vivantes soit 15,8 pour 1000 grossesses ou 9,5 pour 10 000 femmes (Le taux de GEU était estimé à 0,09% pour les femmes âgées de 15 à 40 ans). Ce taux augmentait avec l'âge, après 30 ans et surtout après 35 ans [14].

Sur cette même cohorte le taux de GEU était évalué à 100 pour 10 000 femmes en 2001 [15]. Il existe une nette diminution de nombre de GEU pour échec de contraception mais une augmentation dans le cadre de l'échec de grossesse. Cette constatation est confirmée par une étude de 2004 par Coste et al. sur cette même cohorte [16].

En France, les données issues de la Caisse Nationale d'assurance maladie et de l'Agence Technique de l'Information sur L'hospitalisation permettent d'avoir le poids de l'hospitalisation pour cette pathologie en France. Un rapport publié en 2008 montre que les hospitalisations pour GEU représentaient près de 13 000 séjours hospitaliers, soit environ 1,6 GEU pour 100 naissances (chiffre plus élevé pour les 20 ans). La répartition était inégale sur le territoire avec des taux très variables plus élevés dans les DOM TOM (2,83 et 2,3) et moins élevé dans le Nord-Pas-de-Calais et la Bretagne (1,31 et 1,40) [17].

3.1.3. Quels sont les facteurs de risque de GEU tubaire?

Les principaux facteurs de risque de GEU retrouvés dans la littérature sont

- l'âge maternel élevé (OR de 2,9 à 9,05) [18–20];
- les antécédents de maladie inflammatoire pelvienne (OR: 3,4) [18,20–26];
- les antécédents de GEU (OR 2,98 à 16) [19–21,23–27];
- le tabac OR = 1,7, avec effet croissant en fonction du nombre de cigarettes [18,23,27,28];
- les antécédents de pertes de grossesses précoces: (OR de 1,2 à 3) [18,19,21];
- l'infertilité, notamment d'étiologie tubaire, (avec ou sans hydrosalpinx): (OR = 2,01) [18,19,23,25,29];
- la chirurgie pelvienne, notamment avec la chirurgie tubaire (OR = 4) [19] et les appendicectomies (OR = 1,64) [20,25–27];
- l'endométriose (OR de 1,30 à 1,51) [20,29].

La contraception diminue le taux de grossesse et donc l'incidence de la GEU tubaire. Dans cette sous-population de femmes enceintes

sous contraception, il est retrouvé un sur-risque de GEU tubaire du dispositif intra-utérin (DIU) (OR compris entre 1,3 et 16,4) (10,42–25,89) [18,27] sans preuve pour une différence entre SIU hormonal ou DIU au cuivre dans les études.

Le taux de récurrence après une GEU est évalué entre 8 et 17% [30,31]. En France il est estimé entre 8 et 12% [30,32,33]. La nulliparité (OR = 12) [34], l'IVG (OR de 1,8 à 129) [33,35], des antécédents de chirurgie pelvienne, (OR de 6,4 à 17) [36] sont des facteurs de risque de récurrence alors que le préservatif (OR = 0,20) et le DIU (0,02) seraient des facteurs protecteurs [34].

Les femmes ayant eu une GEU sont plus à risque de présenter un état de stress post-traumatique à 3 et 9 mois ou une TFO à plus long terme [37].

3.2. Champ 2. Prise en charge en urgence d'une GEU tubaire

3.2.1. Place de l'expectative

3.2.1.1. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement par MTX est-elle moins morbide?

Recommandations 2.1. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement par MTX est-elle moins morbide?

Il est recommandé de ne pas envisager une attitude expectative pour des patientes présentant une GEU tubaire symptomatique.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Il est recommandé de ne pas envisager une attitude expectative pour des patientes présentant une GEU tubaire active.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

En cas de GEU tubaire peu active, les données de la littérature comparant l'attitude expectative en comparaison au traitement médical par MTX sont insuffisantes pour émettre une recommandation.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Il est recommandé de proposer une attitude expectative comme alternative au traitement médical par MTX aux patientes présentant une GEU tubaire non active et asymptomatique.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Il est recommandé, en cas de prise en charge d'une GEU tubaire par expectative, de réévaluer systématiquement cliniquement et biologiquement la patiente à 48 heures.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Si une attitude d'expectative est retenue, en cas de décroissance des HCG $\geq 15\%$ à 48 h, il est recommandé de poursuivre la surveillance de la décroissance une fois par semaine jusqu'à négativation en l'absence de signes de GEU tubaire symptomatique.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Si une attitude d'expectative est retenue, en cas de stagnation des HCG (variation entre -15% et $+15\%$), les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur la place de la poursuite d'une attitude par expectative par rapport au traitement d'une GEU tubaire par MTX. Si l'attitude

expectative est poursuivie, il est proposé de réaliser un nouveau dosage d'HCG à 48 h pour identifier une augmentation ou une diminution. Si la progestéronémie est disponible, elle peut permettre de confirmer ou d'infirmer l'attitude expectative.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Si une attitude d'expectative est retenue, en cas d'augmentation des HCG $\geq 15\%$ à 48 h, il est recommandé de ne pas poursuivre l'attitude expectative.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

Si une attitude d'expectative est envisagée, en cas de progestéronémie > 10 nmol/L, il est recommandé de ne pas recommander l'attitude expectative

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

En cas de GEU tubaire devenant symptomatique, il est recommandé de ne pas poursuivre l'attitude expectative.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE

3.2.1.1.1. Argumentaire. L'attitude expectative a été évaluée uniquement chez des patientes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (douleurs faibles et/ou métrorragies faibles), hémodynamiquement stables, présentant une GEU tubaire non active ou peu active (cf. supra): sans activité cardiaque, sans épanchement majeur associé, avec HCG < 1500 ou < 2000 UI/L et compliantes à un suivi régulier [12,38–44].

Trois méta-analyses ont comparé l'expectative et le MTX dans la prise en charge de la GEU tubaire non active [45–47]: ces études se sont basées sur quatre essais contrôlés randomisés ayant inclus des patientes avec HCG < 1500 , ou < 2000 UI/L et en décroissance [39,41,48]. Les effectifs des trois méta-analyses regroupaient 103 à 235 patientes. Il n'y avait pas de différence en termes de succès de prise en charge entre la stratégie MTX ou expectative, avec des taux de succès allant de 68 à 82% selon les études et toujours similaires entre les deux groupes.

Les 4 essais cités dans ces 3 méta-analyses ne notaient pas de différence en termes de nécessité de MTX en complément de la stratégie choisie, de chirurgie, d'effets indésirables et de durée jusqu'à la rémission. Le suivi des patientes issues de l'étude de Von Mello et al. à plus long terme n'a pas mis en évidence de différence en termes de qualité de vie [49] ni de fertilité [50].

Ces essais ainsi que quelques cohortes prospectives ont identifié un seuil d'HCG au diagnostic < 1000 UI [12,38,39,42,44,45] comme facteur principal prédictif de succès. La visualisation du sac gestationnel, la taille de la masse latéro-utérine, la présence d'un épanchement ou de métrorragies ne semblent pas associées au succès ou à l'échec de l'attitude expectative [38,42,44].

Ces essais n'ont pas mis en évidence de différence sur le critère secondaire « effets indésirables », probablement par manque de puissance. La prévalence des effets indésirables du MTX à dose employée dans le traitement de la GEU tubaire est estimée à 31% pour une dose unique, et jusqu'à 41% pour des doses répétées: les plus fréquents sont la recrudescence de douleurs pelviennes, l'alopécie et les nausées [51].

Les études prospectives évoquées évaluant l'expectative proposaient un suivi régulier, avec dosage d'HCG hebdomadaire après une première cinétique décroissante à 48 h [40,41]. D'autres proposaient un dosage à J4 et J7 puis hebdomadaire si décroissance $> 15\%$ [39].

En cas de stagnation (variation entre -15% et $+15\%$), un contrôle pouvait être réalisé à 48 h pour identifier une augmentation ou une diminution [39,41]. Le protocole était parfois individualisé entre 2 et 7 jours au cas par cas [12,38].

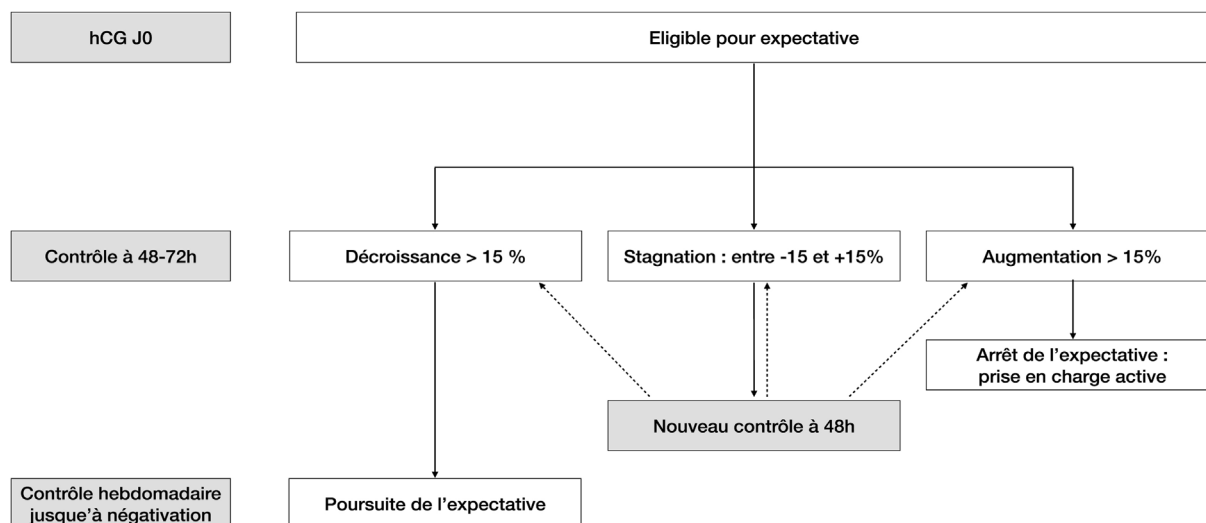


Fig. 1. Conduite à tenir en cas de décision d'une prise en charge par expectative d'une GEU tubaire.

La cinétique des HCG est associée au succès en cas de décroissance sur 48 h [12,44], et à l'échec en cas d'augmentation sur 48 h [12,42]. L'absence de diminution sur plusieurs prélèvements successifs ou une augmentation supérieure à 15% indiquait l'arrêt de l'attitude expectative pour une prise en charge active dans les études à disposition [12,39,41].

Bien que le paramètre le plus prédictif du succès ou de l'échec de l'attitude expectative semble être la valeur d'HCG avec un seuil de 1000 UI/L; la progestéronémie est également associée au succès de l'expectative pour des valeurs < 10 nmol/L [38] et à un échec pour des valeurs > 15 nmol/L [45] – traduisant la valeur de ce dosage pour l'évaluation de l'activité de la grossesse. Cette association n'a pas été mise en évidence dans toutes les études (peut-être par manque de puissance).

La surveillance des patientes en cas de prise en charge par attitude expectative est résumée dans la Fig. 1.

Au total: les études n'ont pas montré de différence entre l'attitude expectative et le traitement par MTX dans la prise en charge des GEU tubaires non actives et asymptomatiques en termes de succès de prise en charge, de recours à la chirurgie, de cinétique de décroissance des HCG ou de fertilité.

3.2.1.2. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement chirurgical est-elle moins morbide?

Recommandation 2.2. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'expectative par rapport au traitement chirurgical est-elle moins morbide?

Il est recommandé de proposer une attitude expectative comme alternative au traitement chirurgical aux patientes présentant une GEU tubaire non active et asymptomatique

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Il est recommandé, en cas de prise en charge d'une GEU tubaire par expectative, de réévaluer systématiquement cliniquement et biologiquement la patiente à 48 heures

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

3.2.1.2.1. Argumentaire. Aucune étude n'a comparé l'attitude expectative à la prise en charge chirurgicale des GEU tubaires sur le taux de succès de prise en charge. Plusieurs études de cohortes ont cependant étudié le taux de réussite de l'attitude expectative. Concernant les GEU tubaires non actives, Elson et al. ont montré chez 107 patientes, un taux de réussite de l'attitude expectative à 70% ($n = 75/107$) [38]. Une seconde étude portant sur 146 patientes, retrouve un taux de réussite de l'attitude expectative de 71% ($n = 104/146$) [12]. Trois études menées chez des patientes porteuses d'une GEU tubaire asymptomatique non active ont retrouvé un taux de réussite de l'attitude expectative à 73% ($n = 19/26$), 69% ($n = 57/83$) et 96% ($n = 30/35$) respectivement [52–54]. Concernant, les GEU tubaires peu actives, Takashima et al. ont observé un taux de réussite de l'attitude expectative à 93% chez 46 patientes [55]. Une seconde étude portant sur 60 patientes a retrouvé un taux de réussite de 46,7% [8].

Concernant la fertilité, l'étude rétrospective de Baggio et al. portant sur 49 patientes traitées par attitude expectative avec succès comparées à 86 patientes traitées par salpingectomie a montré un taux de naissance vivante significativement supérieur dans le groupe expectative par rapport au traitement chirurgical (44,8% vs. 20,9% respectivement; $p = 0,017$) [56]. Une seconde étude rétrospective portant sur 49 patientes traitées par attitude expectative avec succès comparées à 97 patientes traitées par salpingotomie a montré une augmentation du taux de grossesse intra-utérine dans le groupe expectative avec un OR à 2,89 (95% CI 1,22–6,86) [57]. D'autres études s'étant intéressées aux taux de grossesse clinique n'ont pas montré de différence significative entre la chirurgie et l'attitude expectative [52,55,58–60].

Concernant l'évaluation de la perméabilité tubaire, Takashi et al. ont comparé 46 patientes traitées par attitude expectative à 80 patientes traitées par salpingotomie sans retrouver de différence dans le taux d'obstruction tubaire homolatérale (72% vs 75%, respectivement) évalué par hystérosalpingographie à 3 mois [55]. Dans deux autres études ayant suivi des patientes traitées par attitude expectative, la trompe homolatérale était perméable dans 78% (39/50 patientes) et 93% (28/30) [61,62].

Concernant le risque de récurrence de GEU, quatre études rétrospectives ont comparé l'attitude expectative au traitement chirurgical, qu'il soit conservateur ($n = 204$ salpingotomies) ou non ($n = 331$ salpingectomies), et retrouvent un taux de risque de récurrence de GEU tubaire comparable [8,56,57,60].

Au total: les données de la littérature concernant l'attitude expectative en comparaison au traitement chirurgical dans le traitement de la GEU tubaire sont peu nombreuses. Le taux de succès en cas de GEU tubaire non active et asymptomatique semble être supérieur à 70%. Le risque de récurrence et le taux de perméabilité tubaire sont identiques à ceux de la salpingotomie en cas de GEU tubaire non active et asymptomatique. Aucune donnée n'existe sur la place de l'expectative en cas de GEU tubaire peu active, active ou symptomatique.

3.2.2. Place du traitement médical

3.2.2.1. Quelle est la définition de l'échec de traitement médical?

PROPOSITION 2.3 Quelle est la définition de l'échec de traitement médical?

Le groupe d'experts propose de définir le taux d'échec du traitement médical comme le recours à une stratégie thérapeutique alternative au traitement médicamenteux c'est-à-dire la chirurgie qu'elle soit conservatrice ou non. En excluant comme critère d'échec la décision de faire une dose de MTX complémentaire

3.2.2.1.1. Argumentaire. Afin de mieux conseiller et guider la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes de GEU tubaire, il est nécessaire de comparer les différentes prises en charge de la GEU tubaire par une seule et même définition du taux d'échec. Actuellement plusieurs définitions sont utilisées dans les publications: Une mauvaise décroissance des HCG, un recours à un deuxième traitement: médical (dose additionnelle) et/ou chirurgical, un recours à une alternative chirurgicale pour mauvaise cinétiques des HCG, un recours à une alternative chirurgicale quel que soit le motif de celle-ci, un recours à un traitement radical (salpingectomie).

Compte tenu de la diversité des protocoles d'injection de MTX utilisés dans la littérature (schémas uniques ou multiples, dosages), le groupe de travail a considéré le traitement médical comme l'utilisation médicamenteuse quel que soit le protocole.

3.2.2.2. Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, le régime multidose est-il plus efficace que le régime monodose?

Recommandation 2.4. Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, le régime multidose est-il plus efficace que le régime monodose?

Il est recommandé de ne pas privilégier un protocole multidose par rapport à un protocole monodose afin d'augmenter le taux de succès d'un traitement par MTX.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur l'efficacité du MTX en fonction du mode de calcul de la dose nécessaire entre dose poids ou dose corporelle.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Il est recommandé de privilégier le traitement monodose de MTX au protocole multidose afin de limiter le risque d'effets indésirables.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

3.2.2.2.1. Argumentaire. Sur 176 études rapportant une utilisation du MTX en cas de GEU tubaire, le protocole multidose est rapporté dans 35 études (pour 2486 patientes) avec un taux moyen de succès de 87,3% (IC95% [83,5–91,2]). Le protocole monodose est rapporté dans 154 études (pour 19 402 patientes) avec un taux moyen de succès de 82,6% (IC95% [81,2–84]).

Un total de 15 études a comparé directement les 2 types de protocoles (monodose vs multidose): 11 études randomisées [63–73] et 6 études de cohortes (1 prospective et 5 rétrospectives) [74–79]. Trois méta-analyses récentes ont été publiées incluant une partie de ces études [80–82]. Les résultats de ces 3 méta-analyses confirment l'absence de supériorité du traitement multidose par rapport au traitement monodose lorsque le critère de jugement « échec du MTX » est défini par la nécessité de recourir à une chirurgie [80–82].

Afin d'évaluer le taux de succès du traitement médical nous disposons de deux études prospectives randomisées françaises utilisant le même protocole monodose à 1 mg/kg de MTX. Ainsi, dans l'essai de Rozenberg et al., publié en 2003, et étudiant le rôle de la mifépristone conjointement au MTX, le taux de succès du groupe MTX + placebo était de 74,2% (72/97) [83]. Dans l'essai randomisé Demeter, le taux de succès dans le bras MTX était de 72,1% (62/82) [84].

La dose utilisée du MTX en France est principalement le traitement mono-dose. Il n'existe pas d'étude comparant une dose/poids (1 mg/kg) avec une dose/surface corporelle (50 mg/m²). La dose de 1 mg/kg a l'avantage d'être plus facile à utiliser en pratique quotidienne. Sur le versant pharmacocinétique, lorsque le médicament a une distribution assez homogène dans l'organisme et que les concentrations efficaces sont proches des concentrations toxiques, la posologie en fonction du poids corporel paraît souhaitable.

L'établissement de la posologie d'un médicament en fonction de la surface corporelle du malade est une pratique sans justification expérimentale ou théorique. En effet le médicament ne s'administre pas et ne s'élimine pas par l'ensemble de la surface corporelle et tous les concepts de pharmacocinétique reposent sur des volumes, (volume de distribution, clairance etc.) et ne font jamais intervenir la surface.

Moins d'effets indésirables sont rapportés en cas d'utilisation d'un schéma monodose qu'un schéma multidose. En effet, sur les 176 études, les effets secondaires avec le protocole multidose sont rapportés dans 21 (60%) des 35 études et concernent 308 patientes (sur 2486 patientes) soit un taux moyen de 23,9% IC95% (16,12–31,75). Concernant le protocole monodose, les effets secondaires sont rapportés dans 58 (37,6%) études sur 154 études (soit 448 patientes sur 19 402 patientes) soit un taux moyen de 10,48% IC95% (6,4–14,55).

Si les principaux effets secondaires sont bénins et réversibles: nausées, vomissements, épigastralgies, malaises vagues, alopecie, plusieurs auteurs mentionnent la survenue de cas graves de toxicité hépatique, rénale, pulmonaire, cutanée et médullaire, conduisant à des hospitalisations voire au décès de la patiente.

De plus, dans la méta-analyse de Gupta et al., les effets secondaires étaient plus fréquents en cas de protocole double dose comparative-ment au protocole dose unique: OR = 1,53 (1,01–2,30). Aucun résultat n'était donné pour la comparaison multidose versus dose unique.

Dans la méta-analyse de Yuk, qui ne distinguait pas multidose/double dose, le protocole dose unique était associé à moins d'effets secondaires (OR = 0,73(0,59–0,91)).

Les études sur la pharmacocinétique [85,86] du MTX et son mécanisme d'action dans le traitement de la grossesse extra-utérine montrent que:

- la biodisponibilité de la voie IM est de 76 à 100% avec un pic sérique atteint en 30 min. La majeure partie du médicament disparaît de la circulation après 24 heures;

- en inhibant la dihydrofolate réductase cellulaire, enzyme nécessaire à la synthèse d'ADN mais aussi d'autres enzymes nécessaires à la biosynthèse des purines et des pyrimidines, le MTX bloque la réplication de l'ADN et donc la prolifération cellulaire en phase S des cellules trophoblastiques;
- les effets indésirables sont de 2 types: soit dépendants de la dose (digestifs, rénaux, hématologiques) ou soit indépendants de la dose (pulmonaire, cutané, photosensibilisation, neurologique.);
- il existe une variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du MTX en partie liée à des mutations ou polymorphismes génétiques (gène MTHFR,...).

Sur la base des études effectuées en rhumatologie, l'administration d'acide folique diminuerait les effets secondaires digestifs et hépatiques en cas d'utilisation prolongée du MTX mais pas les effets hématologiques, peu de données sont disponibles en cas d'utilisation monodose.

Concernant la tératogénicité du MTX, bien que celle-ci soit prouvée, toutes les malformations et issues de grossesse dans les suites d'un traitement médical ne peuvent systématiquement être attribuées au MTX en raison des biais méthodologiques pour affirmer un lien causal certain entre l'exposition médicamenteuse et le devenir obstétrical.

Concernant le risque malformatif après traitement médical pour une GEU, il ne semble pas y avoir d'augmentation des malformations en cas de grossesse survenant dans les 6 mois suivant le traitement par MTX [87].

Concernant la survenue de fausse couche spontanée précoce, une étude de cohorte rétrospective suggère une augmentation du risque en cas de grossesse survenant 1 à 3 mois après l'arrêt d'un traitement par MTX (dont l'indication était rhumatologique) [88] comparativement à des patientes non traitées par méthotrexate d'autant plus que la dernière prise de MTX est proche de la conception.

Au total: Il n'existe pas d'argument pour justifier d'un protocole multidose d'emblée (plusieurs injections programmées à intervalles réguliers) ou monodose à la posologie de 1 mg/kg (complétée si besoin des injections additionnelles en cours de surveillance) afin d'éviter le recours à une chirurgie, en cas de GEU tubaire, traitée initialement par MTX. La moindre fréquence des effets secondaires en cas de protocole monodose incite à privilégier ce type d'utilisation.

3.2.2.3. Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, l'ajout de mifépristone augmente-t-il l'efficacité du traitement (taux de décroissance des HCG/Nécessité d'une prise en charge chirurgicale)?.

RECOMMANDATION 2.5. Chez une patiente présentant une GEU tubaire indiquant un traitement par MTX, l'ajout de mifépristone augmente-t-il l'efficacité du traitement (taux de décroissance des HCG/Nécessité d'une prise en charge chirurgicale)?

Il est recommandé de ne pas associer systématiquement un traitement par mifépristone à une injection de MTX pour augmenter l'efficacité du traitement médical d'une GEU tubaire.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE**

3.2.2.3.1. Argumentaire. La mifépristone est un stéroïde de synthèse dont l'efficacité a fait ses preuves dans l'évacuation des grossesses intra-utérines. Bien que largement étudiée dans les GEU non tubaires, peu d'études se sont intéressées à l'adjonction d'un traitement par mifépristone lors d'un traitement de la GEU tubaire par MTX. Deux études prospectives contrôlées de faible effectif ($n = 50$ [89] et $n = 30$ [90]) ont montré un bénéfice à l'adjonction de la mifépristone

sur le succès du traitement à l'inverse d'un essai contrôlé randomisé de Rozenberg et al. [84] sur 212 patientes ne mettant pas d'effet significatif de l'adjonction de la mifépristone (RR 1.07 (0.92–1.25), $p = 0.41$). Ce résultat est confirmé par deux méta-analyses récentes de 2021 [91] et 2023 [92] respectivement sur 442 patientes et 262 patientes, qui n'ont pas montré de supériorité de l'adjonction de mifépristone à un traitement par MTX tant sur le succès du traitement (respectivement RR 0,89 (0,86–1,01), $p = 0,10$ et RR: 0,89 (0,78–1,02)) que sur le risque d'une deuxième injection de MTX ou d'une nécessité de reprise chirurgicale. Aucune donnée sur la progestéronémie n'est précisée dans ces deux méta-analyses. Toutefois, du fait de son effet anti-progestérone, l'essai de Rozenberg et al. [84] montre un intérêt à l'adjonction de la mifépristone lorsque la progestéronémie sanguine est ≥ 10 mmol/L (RR 2,16 (1,06–4,44) $p = 0.01$). La progestéronémie sanguine n'étant pas un examen de routine à l'heure actuelle, il est encouragé de la réaliser de façon systématique face à une GEU tubaire et d'ainsi évaluer l'intérêt de l'adjonction de mifépristone au cas par cas. Des études spécifiques seront à réaliser pour préciser l'intérêt de l'adjonction de la mifépristone en cas de GEU tubaire en fonction du taux de progestéronémie sanguine.

Au total: L'ajout de mifépristone au traitement médical par MTX n'a pas démontré d'intérêt sur le taux de succès de la prise en charge.

3.2.3. Choix entre traitement médical et chirurgical

3.2.3.1. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, le traitement MTX par rapport au traitement chirurgical est-il moins morbide?.

Recommandation 2.6. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, le traitement MTX par rapport au traitement chirurgical est-il moins morbide?

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur l'indication d'un traitement médical par MTX ou d'un traitement chirurgical dans la prise en charge d'une GEU tubaire pour en diminuer la morbidité lorsque les deux traitements sont envisageables.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

3.2.3.1.1. Argumentaire. Plusieurs essais randomisés et une méta-analyse ont comparé la salpingotomie seule au traitement par MTX. Ainsi, l'essai contrôlé randomisé de Hajenius et al. en 1997 [93] étudiant l'impact de la salpingotomie (49) versus l'utilisation de MTX (51) ne retrouve pas de différence en termes de nécessité d'un second traitement (28% versus 18% respectivement, RR 1,2 NS), en faveur du MTX. En revanche, une différence en termes d'effets secondaires était observée en fonction du traitement avec 22% dans le groupe chirurgie versus 61% dans le groupe MTX. Une partie des effets secondaires dans le bras chirurgical premier est liée au traitement complémentaire par MTX. L'essai retrouvait également 8% de salpingectomie pour saignement persistant dans le groupe salpingotomie contre 10% de salpingectomie pour syndrome fissuraire dans le groupe MTX.

L'essai de Sowter et al. publié en 2001 [94] retrouve quatre fois plus de recours à un deuxième traitement après MTX qu'en cas de salpingotomie (10% versus 40%) $p < 0,001$.

L'essai de Moeller en 2009 [95] montre deux fois plus de recours à un deuxième traitement dans le groupe MTX (13 versus 26%). Concernant les effets secondaires, ils sont plus fréquents dans MTX mais plus sévères en cas de chirurgie – deux complications d'anesthésie (une lésion dentaire et une de l'œsophage) et deux de chirurgie (une plaie de vessie et une infection urinaire) –.

La méta-analyse de Gupta en 2019 [64] (regroupant 4 essais randomisés) comparant deux doses de MTX versus une dose retrouve

un résultat en termes d'échec en faveur de deux doses 31/243 (12,8%) versus 51/242 (21%) (OR = 0,54 [0,33–0,89]) mais au prix d'effets secondaires supérieurs, pour deux doses (23% versus 31%) OR 1,53 (95% CI: 1,01, 2,30) confirmant bien l'effet dose pour les complications du MTX [2].

La qualité de vie liée à la santé était plus gravement altérée par le MTX systémique que par la salpingotomie laparoscopique [96]. Les femmes traitées par MTX ont montré plus de limitations dans le fonctionnement physique, le fonctionnement du rôle et le fonctionnement social, elles avaient des perceptions de santé moins bonnes, moins d'énergie, plus de douleur, plus de symptômes physiques, une qualité de vie globale plus altérée, et exprimaient plus de symptômes dépressifs que les femmes traitées chirurgicalement. Cependant, le MTX était administré selon un schéma multidosé (à 4 reprises) ($p < 0,05$).

La méta-analyse sur 4 essais d'Hajenius en 2007 [97] ($n = 145$ vers $n = 120$) retrouve un avantage en termes de second traitement à la chirurgie avec trois fois plus de second traitement nécessaire si MTX une dose, cet avantage disparaît si l'on prend en compte plusieurs doses de MTX.

Les HCG se négativent deux fois plus vite après chirurgie qu'après MTX dans l'essai de Fernandez et al. [98] publié en 1998 et dans la méta-analyse (13 jours versus 28 jours). Il n'y a pas de différence significative à distance en termes de perméabilité tubaire.

De plus, dans la méta-analyse de 2023 de Hao et al. [99], les patientes retrouvent une fertilité identique après réalisation d'une salpingotomie, comparativement à un traitement par MTX pour celles souhaitant une grossesse; le taux de grossesse intra-utérine était de 64% dans le groupe MTX versus 71,4% si salpingotomie (NS). Avec un taux de grossesse extra-utérine itérative de 10,1% après MTX et de 9,9% en cas de salpingotomie (NS).

Au total: Les patientes ayant une GEU tubaire accessible à traitement conservateur soit chirurgical par salpingotomie ou soit médicalement par injection de MTX ont un risque de 10 à 30% de traitement complémentaire (chirurgie secondaire pour les patientes traitées médicalement et injection de MTX en cas de salpingotomie).

Concernant la morbidité, en comparaison au traitement chirurgical conservateur seul, le traitement par MTX en cas de GEU tubaire non rompue nécessite davantage de recours à des traitements complémentaires (injection de MTX ou chirurgie secondaire), induit un délai de négativation des HCG plus long, et des complications plus fréquentes qui peuvent être responsables d'une altération de la qualité de vie plus importante pendant le traitement. Cependant, les complications de la chirurgie sont plus sévères que celles liées au MTX.

En termes de fertilité, il n'y a pas de différence en termes de taux de grossesse évolutive ou de récurrence de GEU que le traitement soit médical ou soit chirurgical conservateur.

3.2.3.2. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'utilisation d'un score pré-thérapeutique permet-il par rapport à l'utilisation d'un taux d'HCG seul (ou de la cinétique) d'augmenter le taux de succès du traitement par MTX?

Recommandation 2.7. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'utilisation d'un score pré thérapeutique permet-il par rapport à l'utilisation d'un taux d'HCG seul (ou de la cinétique) d'augmenter le taux de succès du traitement par MTX?

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation sur la l'utilisation préférentielle d'un score pré-thérapeutique par rapport à l'utilisation d'un seuil d'HCG pour augmenter le taux de succès d'un traitement médical.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

3.2.3.2.1. Argumentaire. Concernant la performance du score de Fernandez, trois études de cohortes rétrospectives ont étudié la pertinence de celui-ci pour l'aide à la stratégie thérapeutique dans le cadre d'une GEU tubaire [100–102]. Elles ont mis en évidence une prédiction du taux de succès (absence de recours à un traitement chirurgical) du MTX entre 50% (1) et 82,1% (2) lorsque le score est < 13 . L'étude de Bonin et al., publiée en 2016 [102], portant sur 400 femmes ayant un diagnostic de GEU traitée par MTX confirme le taux de réussite global de 78,5% du MTX (314/400) lorsque le score de Fernandez était inférieur à 13.

Les données rétrospectives de la littérature concernant le taux de succès (négativation des HCG dans les suites du traitement sans recours à un traitement chirurgical ni seconde injection de MTX) de prise en charge d'une GEU active ou non active par MTX en fonction du taux d'HCG isolé présentent des résultats de seuil oscillant entre 1000 et 5000 UI. Ainsi, quatre études présentent des résultats significatifs au seuil moyen de 1000 UI en dessous duquel le traitement par MTX est un succès [102–104], une présente des résultats significatifs pour seuil de 1300 UI. [105], et la dernière à 3900 UI ($n = 110$) [106]. Deux études rétrospectives ont mis en évidence une différence significative pour un seuil d'HCG de 1000 UI [38,107], et une étude rétrospective ($n = 337$) est discriminante à un seuil de 5000 UI [108].

De plus deux études prospectives randomisées ne retrouvent pas de différences significatives pour des seuils d'HCG respectivement de 1500 UI (17% d'échecs versus 24% $p = 0,47$ [39] et de 2000 UI (10% échec si > 2000 versus 8% si < 2000 UI, $p = 0,80$) [40]. Enfin, une seule étude prospective non randomisée ($n = 126$) retrouvait une différence significative pour une médiane d'HCG à 1482 ± 950 UI dans le groupe succès versus 27166 ± 816 dans le groupe ayant bénéficié secondairement d'une chirurgie pour échec thérapeutique [109].

La méta-analyse de Van Mello [110] a comparé l'HCG seule versus un score algorithmique (symptômes cliniques, données de l'échographie pelvienne, âge maternel, âge gestationnel, facteurs de risques de GEU et taux de progestérone). Dans le cas précis de la GEU, les modèles de régression logistique étaient plus performants qu'un seul taux absolu de hCG sérique pour prédire le taux de succès.

Il n'existe pas de données statistiquement significatives concernant le taux isolé de progestérone comme valeur prédictive d'un succès du MTX. Dans les travaux de Sindiani et al. [106] où le taux de succès était défini par l'absence de seconde dose de MTX, le taux de progestérone n'était pas statistiquement significatif entre les 2 groupes ($6,102 \pm 4,66$ versus $6,95 \pm 4,63$, $p = 0,31$). Ces données sont concordantes avec les travaux de Nazac et al. qui ne retrouvaient pas non plus de différence du taux de progestérone entre les groupes succès ou échec d'un traitement par MTX [103].

Au total: Le score composite de Fernandez est le score le plus évalué dans la littérature et peut être utile dans la stratégie thérapeutique pour prédire le taux de succès du MTX, avec un taux de succès entre 50 et 80%.

Le taux d'HCG seul, au diagnostic, est probablement utile pour prédire les taux de succès du traitement médicamenteux dans le cas d'une GEU tubaire.

3.2.3.3. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'utilisation d'un score pré-thérapeutique permet-il par rapport à l'utilisation de l'échographie, pour le choix du traitement, d'augmenter le taux de succès du traitement par MTX?

Recommandation 2.8. Chez une patiente présentant une GEU tubaire, l'utilisation d'un score pré-thérapeutique permet-il par rapport à l'utilisation de l'échographie, pour le choix du traitement, d'augmenter le taux de succès du traitement par MTX?

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'utilisation d'un score pré-thérapeutique par rapport à l'utilisation de critères échographiques seuls pour augmenter le taux de succès du traitement par MTX.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

3.2.3.3.1. Argumentaire. Le taux de succès de traitement par MTX dans la littérature varie de 60 à 91% (3, 9). Il n'existe pas d'étude comparant des critères échographiques considérés isolément à l'utilisation d'un score pré-thérapeutique pour évaluer le taux de succès de prise en charge des GEU par MTX.

Sur le plan échographique, la présence d'un épanchement abondant (non limité au pelvis) [111,112], d'une taille de masse ectopique > 35 mm [113,114], d'un épaississement endométrial > 12 mm [115] ont été retrouvés comme facteurs prédictifs d'échec d'un traitement par MTX. Ainsi, dans la majorité des études, les patientes étaient récusées au traitement par MTX en cas de taille de la masse latéro-utérine > 35 mm, en cas de présence d'activité cardiaque embryonnaire, en cas de signe de rupture ou fissuration de la grossesse extra-utérine (épanchement abondant).

Cependant, plusieurs études de cohortes rétrospectives n'ont pas retrouvé de différence significative entre les taux de succès de traitement par MTX, en fonction de la présence ou non d'un épanchement intra-péritoneal quelle que soit sa taille ou de la taille de la masse latéro-utérine [116–119]. L'étude de Lipscomb et al. en 1998 retrouvait un succès du traitement par MTX IM chez 35 des 44 patientes présentant une GEU avec activité cardiaque présente soit un taux de succès à 87,5% [120].

La présence d'un seul de ces signes ne devrait pas contre-indiquer à lui seul le MTX. Par ailleurs, plusieurs études évaluant les critères de succès de traitement médical excluent les GEU avec activité cardiaque, les signes de GEU rompue, tels que les signes d'instabilité hémodynamique ou un hémopéritoine (dont la quantité n'est pas systématiquement décrite dans les critères d'exclusion).

Dans une étude rétrospective française, la présence d'un hématosalpinx était retrouvée comme un facteur significatif prédictif indépendant d'échec de MTX. Cependant, le fait que la prévalence de l'hématosalpinx soit très élevée dans les deux groupes limite la portée de ce résultat (60% des cas dans le groupe succès du traitement médical et dans 73% dans le groupe échec, [$p = 0,03$]). Parmi ces 400 patientes de l'étude, le score de Fernandez a pu être calculé uniquement chez 66 patientes. Lorsque celui-ci était inférieur ou égal à 10, le taux de succès du traitement médical était de 80% [102].

Le score pré-thérapeutique décrit par Elito comprenant le taux d'HCG initial, l'aspect échographique de la masse latéro-utérine, la taille et l'aspect doppler de la masse latéro-utérine, retrouvait parmi 40 patientes au taux de succès de 97% chez les patientes ayant un score supérieur ou égal à 5, avec comme paramètre le plus significatif, l'aspect doppler de la grossesse extra-utérine [121]. La version de ce score décrite par Kahyaoglu utilisant le Shock Index, c'est-à-dire le rapport fréquence cardiaque/pression artérielle systolique, à la place de l'aspect doppler de la grossesse extra-utérine dans une cohorte rétrospective de 88 patientes, retrouvait un taux de réussite du traitement par MTX de 89% pour un score prédictif supérieur ou égal à 5 [122].

Au total: L'utilisation de scores thérapeutiques pourrait être intéressante pour augmenter la prédiction du succès de traitement par MTX par rapport à l'échographie seule, mais les données de la littérature portent sur de faibles effectifs. Les signes échographiques tels que l'hématosalpinx, l'hémopéritoine (hors grossesse extra-utérine rompue), l'activité cardiaque fœtale, la taille de la masse latéro-utérine > 35 mm, l'épaississement endométrial > 12 mm peuvent être prédictifs d'échec.

3.2.4. Place du traitement chirurgical

3.2.4.1. Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à la salpingectomie est-elle moins morbide?

Recommandation 2.9. Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à la salpingectomie est-elle moins morbide?

Chez une patiente présentant une GEU tubaire, il est recommandé de réaliser soit une salpingotomie soit une salpingectomie pour la fertilité.

RECOMMANDATION FORTE QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE

Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la place de la salpingectomie et de la salpingotomie chez les patientes présentant un trompe controlatérale altérée.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la place de la salpingectomie et de la salpingotomie chez les patientes présentant des facteurs d'infertilité associés

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'ajout d'une injection systématique de MTX lors de la réalisation d'une salpingotomie à la réalisation d'une salpingectomie seule pour diminuer la morbidité ultérieure.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

3.2.4.1.1. Argumentaire. Concernant la morbidité du geste chirurgical, l'étude de Wenjing et al., 2022 [123] est une méta-analyse de 24 essais randomisés ($n = 2354$ patientes). Les études incluses sont de petite taille, et l'évaluation méthodologique des études retrouve de nombreux biais, mais il s'agit de la seule étude avec des données sur la morbidité per-opératoire. Les données ne retrouvent pas de différence en termes de durée opératoire, de durée d'hospitalisation, le volume de saignement opératoire semble significativement moindre dans le groupe salpingotomie (WMD = $-164,86$; 95%CI, $-195,3-134,34$; $p < 0,00001$), mais il existe certainement peu d'impact clinique de cette différence de saignement.

Concernant la fertilité ultérieure, la place de la salpingotomie en comparaison à la salpingectomie doit prendre en considération l'état tubaire controlatéral et le contexte d'infertilité de la femme (et du couple). L'essai contrôlé randomisé multicentrique de Mol et al., 2014 [124] portant sur 446 femmes présentant une GEU tubaire confirmée par coelioscopie, avec une trompe controlatérale saine a retrouvé une différence de taux cumulé de grossesses intra-utérine à 36 mois post-opératoire non significatif (60,7% après salpingotomie et 56,2% après salpingectomie (95% CI 0,81–1,38; log-rank $p = 0,678$)). Du trophoblaste persistant est survenu plus fréquemment dans le groupe salpingotomie (14 [7%] contre 1 [moins de 1%]; risque relatif [RR] 15,0, IC à 95% 2,0–113,4). Une récurrence de GEU a été retrouvée chez 18 femmes (8%) dans le groupe salpingotomie et 12 (5%) dans le groupe salpingectomie (RR 1,6, IC à 95% 0,8–3,3). Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de cohorte prospective de Becker et al., 2011 [125], ainsi que dans l'essai de Fernandez et al., 2013 [83], qui comparait la réalisation d'une salpingectomie avec la réalisation d'une salpingotomie associée à une injection systématique de MTX. Dans cet essai la fertilité post-opératoire à 2 ans n'était pas différente (70% dans le groupe salpingotomie versus 64% dans le groupe salpingectomie, (HR 1,06 (0,69–1,63) $p = 0,78$)).

Concernant les patientes avec trompe altérée ou facteurs de risque d'infertilité, plusieurs données issues de revues systématiques d'études de cohortes retrouvent une fertilité plus importante après réalisation d'une salpingotomie, comparativement à la salpingectomie [125–127]. En cas de salpingotomie, les patientes doivent être informées du risque de trophoblaste persistant [126], et du risque de nécessité de 2^e traitement par MTX, ou reprise chirurgicale pour salpingectomie. Il semble aussi exister un risque plus important de récurrence de GEU. Il est important de prendre en compte chez ces patientes le projet d'AMP (Assistance médicale à la procréation) ou non pour décider du geste à réaliser.

En cas de GEU tubaire avec une trompe controlatérale saine et absence de facteurs de risque d'infertilité, la salpingotomie n'améliore pas significativement les perspectives de fertilité par rapport à la salpingectomie.

En cas de GEU tubaire avec une trompe controlatérale altérée et facteurs de risque d'infertilité, la salpingotomie améliore les taux de grossesses et de naissances vivantes par rapport à la salpingectomie. Le choix du geste devra prendre en compte le projet d'AMP de la patiente.

Concernant l'ajout de MTX en prophylaxie en cas de traitement chirurgical par salpingotomie, les principales données sont issues de la méta-analyse de la Cochrane Database de 2007 [128] qui conclut que la salpingotomie seule est significativement moins efficace (OR 0,25 [0,08 à 0,76]), du fait d'une incidence plus élevée de persistance de tissu trophoblastique (OR 4,1 [1,3 à 13]) que la salpingotomie associée à une dose prophylactique unique de MTX (1 mg/kg en intramusculaire) dans les 24 heures postopératoires.

La Cochrane se base notamment sur l'essai randomisé de Graczykowski et al. [129]. Dans cette étude, la persistance de trophoblaste est définie par une décroissance de moins de 20% entre 2 dosages d'hCG réalisés tous les 3 jours, le premier dosage d'hCG ayant lieu à j7. Le risque de persistance de trophoblaste était significativement moins élevé si la salpingotomie était associée à une dose unique de MTX à la posologie de 1 mg/kg en intramusculaire réalisée dans les 24 heures post-opératoires (RR 0,13 [0,02–0,97]). Sur les 116 patientes de l'étude, il est rapporté 1 seul échec sur 54 patientes dans le groupe salpingotomie + MTX contre 9 sur 62 dans le groupe contrôle. Sur ces 9 patientes, le traitement secondaire a consisté en 1 salpingectomie, 3 attitudes expectatives, et 5 injections uniques de MTX. Le seul échec du groupe salpingotomie + IM a été pris en charge par salpingectomie.

L'étude prospective non randomisée d'Akira et al. [130] publiée en 2008 retrouve une persistance de trophoblaste significativement moins importante pour les patientes ayant salpingotomie et injection *in situ* lors de la coelioscopie de MTX 50 mg soit 0/41 patiente, que pour les patientes ayant une salpingotomie seule 7/40 patientes (17,5%) ($p < 0,05$). Dans l'essai DEMETER de Fernandez et al. toutes les patientes ont reçu du MTX en adjonction du traitement conservateur par salpingotomie sans échec de cette prise en charge [83].

La persistance de trophoblaste semble donc plus élevée en l'absence de MTX mais le bénéfice pour ces patientes en termes de diminution de traitement par chirurgie secondaire n'est pas clairement établi. Cela est à mettre en balance avec le taux de complications rattaché au MTX: les effets secondaires sont rapportés dans la littérature avec un taux moyen de 10% [2].

Si les principaux effets secondaires sont bénins et réversibles (nausées, vomissements, épigastralgies, malaises vagues...) plusieurs auteurs mentionnent la survenue de cas graves de toxicité hépatique, rénale, pulmonaire, cutanée et médullaire, conduisant à des hospitalisations.

Au total: Il ne semble pas exister de différence en termes de morbidité chirurgicale entre la réalisation d'une salpingotomie et d'une salpingectomie par voie coelioscopique.

L'ajout de MTX de manière systématique en prophylaxie après salpingotomie semble efficace sur la diminution des HCG et la

persistance de trophoblaste résiduel, mais son intérêt pour les patientes en termes de diminution de nécessité de traitement secondaire par chirurgie n'est pas établi, ce d'autant plus que ce bénéfice potentiel est à mettre en balance avec les effets secondaires potentiels du MTX.

Le choix entre salpingectomie et salpingotomie doit être discuté avec la patiente en préalable à la chirurgie et doit tenir compte de l'état tubaire controlatéral et des facteurs d'infertilité associés éventuels pour lesquels la salpingotomie semble améliorer le pronostic de fertilité spontanée.

3.2.4.2. Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à l'expression tubaire est-elle moins morbide?

Recommandation 2.10. Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par chirurgie, la salpingotomie par rapport à l'expression tubaire est-elle moins morbide?

Il est recommandé de ne pas pratiquer une expression tubaire pour diminuer la morbidité par rapport à la salpingotomie.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

3.2.4.2.1. Argumentaire. L'expression tubaire ou *milking* a été décrite dans le traitement de la GEU non rompue, par laparotomie ou coelioscopie comme alternative à la salpingotomie. Cette technique semble en théorie plus facile à réaliser et moins invasive que la salpingotomie mais aucune étude comparative randomisée n'a été réalisée et toutes les études sur le traitement de la GEU évoquant le *milking* sont antérieures à 1991 et donc à l'utilisation courante du MTX. Les études sont de faibles effectifs (< 100 patientes) et l'effectif du groupe *milking* est toujours trois fois moins important que celui du groupe salpingotomie.

Les critères de morbidité de cette technique en comparaison à la salpingotomie sont: les saignements peropératoires, la persistance de trophoblaste post-opératoire et la rupture tubaire secondaire, la fertilité avec le taux de grossesse, le taux de naissance vivante, le taux de perte de grossesse précoce et le taux de récurrence de GEU.

En 1986, dans une étude de cohorte comparative, Pouly décrit un taux de persistance de trophoblaste de 4,8% en cas de salpingotomie, avec un taux multiplié par trois en cas d'expression tubaire [131]. De plus, il existe une augmentation du risque de saignement peropératoire en cas d'expression tubaire, mais il est à noter que les études comparaient le *milking* versus la salpingotomie après injection de vasopressine, drogue vasoconstrictrice actuellement non autorisée. Cependant lorsque l'on regarde les études de cohorte comparatives sur la fertilité, il n'existe pas de différence significative concernant le taux de grossesse, le taux de naissance vivante, le taux de perte de grossesse précoce et le taux de récurrence de GEU homo et/ou controlatérale [132–137].

Une étude de cohorte non comparative sur le traitement des GEU pavillonnaire par expression tubaire (27 patientes) rapporte un taux de récurrence de 0%, un taux de grossesse de 95% et un taux de naissance vivante de 85% suggérant que cette technique est peu morbide en cas de GEU pavillonnaire [138].

La technique d'expression tubaire n'a pas été mentionnée dans la Cochrane de 2007 ni dans les dernières recommandations du CNGOF de 2003 sur le traitement des GEU [97,139].

L'approche par le système GRADE donne une qualité d'évidence très basse aux études rapportées en raison de leur nature, du grand nombre de biais, d'imprécisions pour une technique chirurgicale peu pratiquée [131–138].

Au total: L'expression tubaire pour le traitement des GEU tubaires est associée à plus de rétention trophoblastique que la salpingotomie.

3.3. Champ 3. Surveillance et prise en charge à distance

3.3.1. Chez une patiente présentant une GEU tubaire traitée par MTX, le suivi par échographie et cinétique des HCG par rapport au suivi par cinétique des HCG uniquement est-il plus efficace?

Recommandation 3.1. Chez une patiente présentant une GEU traitée par MTX, le suivi par échographie et cinétique des HCG par rapport au suivi par cinétique des HCG uniquement est-il plus efficace?

Chez une patiente ayant une GEU tubaire traitée par MTX, les données sont insuffisantes/absentes pour recommander de réaliser une surveillance par HCG + échographie plutôt que par HCG seule.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Chez une patiente ayant une GEU tubaire traitée par MTX, les données sont insuffisantes pour recommander de réaliser une surveillance par HCG à J1-J7 plutôt qu'à J1-J4-J7

ABSENCE DE RECOMMANDATION

3.3.1.1.1. Argumentaire. Environ 25-30% des femmes présentant une GEU tubaire sont éligibles à une prise en charge médicale par MTX [140].

La surveillance rapprochée des taux sériques de gonadotrophine chorionique humaine (HCG) et de leur décroissance après l'administration de MTX permet l'identification des individus susceptibles de connaître un succès ou un échec du traitement. Cette surveillance devrait se faire dans le même laboratoire afin de se baser sur la même référence, permettant de calculer une décroissance.

Parmi les femmes ayant une GEU tubaire traitée par MTX en dose unique, environ 70% vont avoir un succès avec décroissance satisfaisante des HCG (entre 59 et 82% selon le type d'étude, les critères d'inclusion...) [117,141], les autres vont nécessiter une multidose ou une intervention chirurgicale pour le traitement de la GEU tubaire.

Après l'administration du MTX, les taux d'HCG doivent être contrôlés en série jusqu'à ce qu'un niveau de non de grossesse (basé sur le test de référence du laboratoire) soit atteint (Stovall et al., 1991, [142], p. 199).

Au cours des premiers jours après le traitement, le taux d'HCG peut augmenter jusqu'à atteindre des niveaux supérieurs à ceux d'avant le traitement, mais doit ensuite diminuer progressivement pour décroître.

3.3.1.1.2. Le groupe d'expert propose de définir J1 comme le jour de l'injection du MTX. Les protocoles français actuels (issus des recommandations HAS et CNGOF) préconisent une surveillance des HCG à J1 avec prélèvement à J4 si possible et un prélèvement systématique à J7. Les taux attendus pour prédire le succès de la méthode sont une décroissance entre J4 et J7 de 15% au moins ou une simple décroissance à J7. Les protocoles britanniques conseillent de mesurer le taux d'HCG sérique à J4 et J7 après le traitement au MTX, car une décroissance supérieure à 15% du taux d'HCG au cours de cette période indique le succès du traitement.

Concernant le rôle de l'échographie de contrôle dans le suivi du traitement, sa réalisation à J4 ou J7 n'est mentionnée dans aucune étude ayant réalisé le suivi prospectif ou rétrospectif des patientes traitées par MTX. Cette dernière peut, en revanche, alourdir le parcours de soin des patientes, soit par une attente aux urgences ou

des consultations de contrôle plus nombreuses, sans alerter plus que les signes cliniques.

L'échographie est une aide à la clinique chez les patientes ayant eu du MTX pour GEU tubaire seulement lorsqu'il existe une douleur importante pour dépister un hémopéritoine [143] et non dans la surveillance.

Il n'existe aucun essai randomisé comparant les modalités de surveillance des HCG à J1-J7 ou J1-J4-J7 sur l'efficacité et la sécurité pour les patientes traitées par MTX pour une GEU tubaire.

La règle de décroissance des HCG entre J4 et J7 provient du protocole original de traitement par MTX à dose unique proposé par Stovall en 1991 [144]. Bien que son utilisation n'ait pas été justifiée initialement lors de son introduction elle a ensuite été validée en 2007 [145] dans une étude prospective monocentrique évaluant plusieurs protocoles de prédiction de succès du traitement unidose par MTX des GEU tubaire avec une valeur prédictive positive (VPP) de la décroissance de plus de 15% entre J4 et J7 de 93%.

De nombreuses études de faible niveau de preuve ont évalué la VPP des différents protocoles de surveillance. Ces études rétrospectives souvent monocentriques sont de faibles effectifs et présentent des critères d'inclusion variables pour les GEU tubaire traitées avec des protocoles de doses de MTX différents.

L'étude prospective de Mackenzie en 2023 [146] incluant 322 patientes détermine que le dosage entre J1 et J4 permet de donner une information rassurante aux patientes si le taux d'HCG décroît ou monte faiblement (moins de 18%) entre J1 et J4. Les autres méthodes de surveillance (J1-J7 décroissance simple, décroissance > 5%, décroissance J4-J7 simple-15% ou 20%) restent valables.

Au total: De nombreuses études rétrospectives et quelques études prospectives ont essayé de valider une stratégie de surveillance des HCG post MTX dans le traitement des GEU tubaires, afin de limiter les contrôles et de rassurer précocement les patientes. Ces études ne mettent pas en évidence la supériorité d'un test de performance du succès du MTX entre la surveillance des HCG entre J1 et J4, entre J1 et J7 ou entre J1, J4 et J7.

Une décroissance de plus de 15% entre J4 et J7 ou une décroissance simple ou supérieure à 5% entre J1 et J7 permet de prédire un bon taux de succès avec une seule dose de MTX. Une surveillance intermédiaire à J4 pourrait simplifier le parcours de suivi.

La place de l'échographie, en dehors des douleurs après injection par MTX, ne semble pas supérieure aux données de l'examen clinique seul.

3.3.2. Chez une patiente avec un antécédent de GEU tubaire, la réalisation systématique d'un bilan tubaire (cœlioscopie/HSG/Hycosi) par rapport à l'expectative permet-elle d'améliorer la fertilité ultérieure ou d'éviter le risque de récurrence?

Recommandation 3.2. Chez une patiente avec un antécédent de GEU tubaire, la réalisation systématique d'un bilan tubaire (cœlioscopie/HSG/Hycosi) par rapport à l'expectative permet-elle d'améliorer la fertilité ultérieure ou d'éviter le risque de récurrence?

Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'intérêt de la réalisation systématique d'une exploration tubaire après une GEU tubaire par rapport à l'expectative dans le but d'augmenter la fertilité ou de diminuer le risque de récurrence.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

3.3.2.1. Argumentaire. Aucune étude n'a cherché à démontrer l'intérêt de réaliser un bilan pour évaluation tubaire après une GEU tubaire.

Une seule étude rétrospective a évalué la qualité tubaire par un score tubaire composite qui associe les données per-opératoires et les données d'une hystérosalpingographie à 5 mois d'une GEU tubaire traitée par salpingotomie. Ainsi, sur 975 patientes traitées, 480 avaient un désir de grossesse ultérieur et ont été incluses dans l'étude. Plus le score de lésions tubaires était sévère plus le taux de grossesse spontanée était faible et plus le taux de récurrence de GEU était élevé [147].

Une seule étude s'est intéressée à l'évaluation de la perméabilité tubaire après GEU tubaire traitée par MTX. Une hystérosalpingographie était réalisée à 3 mois, sur 144 patientes traitées, 72,2% avaient une HSG normale, 18,8% avaient une obstruction tubaire unilatérale et seulement 2,8% avaient une obstruction tubaire bilatérale. Il n'y avait pas de différence entre les patientes ayant eu 1 ou 2 injections de MTX, le taux de fertilité global était de 83,5% avec 78,5% de grossesse spontanée. Un changement de stratégie thérapeutique (recours à la FIV) ne concernerait que 2,8% des patientes [148,149].

Aucune étude n'existe sur l'intérêt de l'évaluation post-opératoire de la trompe controlatérale en cas de réalisation d'une salpingectomie.

Au total: Très peu de données sont disponibles pour évaluer la perméabilité tubaire après prise en charge d'une GEU tubaire par MTX ou chirurgicale. Les études de cohortes rétrospectives retrouvent une anomalie tubaire dans environ 30% des cas.

3.3.3. Chez une patiente présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, le traitement chirurgical par rapport au traitement par MTX diminue-t-il le risque de complications?

RECOMMANDATION 3.3. Chez une patiente présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, le traitement chirurgical par rapport au traitement par MTX diminue-t-il le risque de complications?

Chez les patientes présentant une récurrence homolatérale de GEU tubaire traitée par MTX la première fois, les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant l'intérêt de la réalisation systématique d'une prise en charge chirurgicale par rapport au traitement par MTX dans le but de diminuer le taux de complications.

ABSENCE DE RECOMMANDATION

Les complications des traitements utilisés dans les GEU peuvent être immédiates (rupture tubaire et hémopéritoine impliquant une chirurgie en urgence) ou secondaires (fertilité après GEU tubaire ou récurrence).

Un antécédent de GEU est un des principaux facteurs de risque de récurrence de GEU tubaire. La récurrence de GEU tubaire survient d'après les données de la littérature dans 5 à 25% des cas [33,36,124,150]. Les taux de récurrence dans l'essai DEMETER varient entre 8 et 12,5% quel que soit le type de traitement de la GEU tubaire et reste particulièrement élevé dans le groupe traité par salpingectomie [83].

Les données restent très pauvres sur les taux de récurrence après chacun des traitements et sur la comparaison de ces taux en fonction du traitement utilisé.

Les données concernant l'efficacité et le risque de récurrence en fonction des types de traitement pour une seconde GEU tubaire homolatérale sont encore plus rares. Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude décrivant plus particulièrement la prise en charge d'une deuxième GEU homolatérale [151]. Dans cette étude, dans les cas de deuxième grossesse ectopique homolatérale, l'approche intervention-

nelle (MTX ou Chirurgie) a entraîné des taux de récurrence plus faibles, en comparaison à l'expectative (25,7% contre 60,0%, respectivement, $p = 0,043$). Par ailleurs, dans l'étude de Levin et al. [152], il semblerait que le traitement par MTX soit moins efficace chez les patientes présentant une seconde GEU que chez celles présentant un premier épisode. En effet, les chances de succès étaient de 40,6% versus 66,4%, $p = 0,006$, OR 0,34, IC95% 0,16–0,73). Le seul facteur indépendamment associé à l'échec du traitement par MTX était le caractère « récidivant » de la GEU (OR ajusté 0,30, IC95% 0,12–0,77, $p = 0,01$).

Concernant la fertilité, il n'y a pas de données dans la littérature concernant les chances de grossesses intra-utérine après les différentes options de traitement d'une seconde GEU. Il n'y a pas d'argument évident pour affirmer que la fonctionnalité de la trompe est mieux conservée par un geste moins invasif (en pratique toutes les interventions pour GEU peuvent conduire à une dégradation de la trompe).

Aucune donnée n'est disponible sur la prise en charge recommandée en cas de récurrence controlatérale chez une patiente ayant eu un traitement médical lors d'un antécédent de GEU.

Au total: Les données de la littérature sont très pauvres, avec une seule étude permettant de répondre quant à la prise en charge d'une récurrence de GEU. Il semble qu'une prise en charge active (médicale ou chirurgicale) soit supérieure à une stratégie expectative.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] ANESM. Décision du 16/05/2022 - Modification du cadre de prescription compassionnelle des médicaments à base de méthotrexate, solution injectable, dans le traitement médical de la grossesse extra-utérine (GEU) [Internet]. ANESM; 2022 [Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-16-05-2022-modification-du-cadre-de-prescription-compassionnelle-des-medicaments-a-base-de-methotrexate-solution-injectable-dans-le-traitement-medical-de-la-grossesse-extra-uterine-geu>] (Consulté le 27/01/2025)]
- [2] Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarde L, Lesavre M, et al. Evidence-based evaluation and expertise of methotrexate off label use in gynaecology and obstetrics: work of the CNGOF. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015;44(3):230–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.12.008>
- [3] Arnauld A. Essai sur les grossesses extra-utérines: présenté à l'École de Médecine de Paris, et soutenu le prairial, an 11 de la république. Paris: l'imprimerie de Valade; 1803.
- [4] Breen JL. A 21 year survey of 654 ectopic pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 1970;106(7):1004–19, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)34087-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(16)34087-X)
- [5] Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. Obstet Gynecol. 1994;84(6):1010–5.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence (NICE).. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544906/>. [cité 24 janv 2024].
- [7] Cohen MA, Sauer MV. Expectant management of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 1999;42(1):48–54 [quiz 55–6].
- [8] Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. Fertil Steril. 1995;63(1):15–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57289-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57289-6)
- [9] Bobdiwala S, Kyriacou C, Christodoulou E, Farren J, Mitchell-Jones N, Al-Memar M, 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;101(1):46–55, <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.14295>
- [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(7):995–8, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137476>
- [11] Diagnosis and management of ectopic pregnancy. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2016;123(13):e15–55, <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14189>
- [12] Mavrelou D, Nicks H, Jamil A, Hoo W, Jauniaux E, Jurkovic D. Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(1):102–7, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.12401>

- [13] Zhang S, Liu J, Yang L, Li H, Tang J, Hong L. Global burden and trends of ectopic pregnancy: an observational trend study from 1990 to 2019. *PLoS One*. 2023;18(10):e0291316, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0291316>
- [14] Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvellier B, Germain E, Glowaczewski E, Fernandez H, et al. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. *Hum Reprod*. 1994;9(4):742–5, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138582>
- [15] Job-Spira N, Coste J, Bouyer J, Lasnier C, Ughetto S, Gerbaud L, et al. Dix ans d'évolution de l'incidence de la grossesse extra-utérine, résultats du registre d'Auvergne, 1992-2001. *Bull Epidemiol Hebdo*. 2003;(33):159–60.
- [16] Coste J, Bouyer J, Ughetto S, Gerbaud L, Fernandez H, Pouly JL, 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(9):2014–8, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh399>
- [17] Adine AM. L'état de santé de la population en France: suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique-Rapport 2011. L'Information diététique. 2012;(2):35–40.
- [18] Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, 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(3):185–94, <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwf190>
- [19] Moini A, Hosseini R, Jahangiri N, Shiva M, Akhond MR. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study. *J Res Med Sci*. 2014;19(9):844–9.
- [20] Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *Ger Med Sci*. 2017;15:Doc19, <http://dx.doi.org/10.3205/000260>
- [21] Angue EOM, Anki Y, Niam A, Voumbo Y, Ndinga H, Iloki H, et al. Facteurs de risque de la grossesse extra-utérine à l'hôpital de référence de Talangai, Brazzaville 2018 à 2019: facteurs de risque de la grossesse extra-utérine à Talangai, Brazzaville. *Health Sci Dis*. 2022;23(5), <http://dx.doi.org/10.5281/hsd.v23i5.3629>
- [22] Kuroda K, Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, et al. Assessment of tubal disorder as a risk factor for repeat ectopic pregnancy after laparoscopic surgery for tubal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(3):520–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00969.x>
- [23] Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46(6):521–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00653.x>
- [24] Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril*. 2006;86(1):36–43, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.023>
- [25] Li PC, Lin WY, Ding DC. Risk factors and clinical characteristics associated with a ruptured ectopic pregnancy: A 19-year retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(24):e29514, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000029514>
- [26] Suliman AA, Ahmed HSI, Hammad KMA, Alsiddiq IJY, Abdelgader MAE, Elhag AOE, et al. Ectopic pregnancy risk factors presentation and management outcomes. *Clin J Obstet Gynecol*. 2023;8(3):143–9, <http://dx.doi.org/10.29328/journal.cjog.1001143>
- [27] Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1093–9.
- [28] Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):31–44, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn046>
- [29] Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):595–604, <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000196503.78126.62>
- [30] Mackenzie SC, Moakes CA, Duncan WC, Tong S, Horne AW. Subsequent pregnancy outcomes among women with tubal ectopic pregnancy treated with methotrexate. *Reprod Fertil*. 2023;4(2):e230019, <http://dx.doi.org/10.1530/RAF-23-0019>
- [31] Ellaihy M, Asiri M, Rateb A, Altraigey A, Abdallah K. Prediction of recurrent ectopic pregnancy: a five-year follow-up cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;225:70–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.007>
- [32] Jarnard A, Turck M, Pham AD, Dreyfus M, Benoist G. Fertilité et risque de récurrence après traitement chirurgical d'une grossesse extra-utérine: salpingotomie versus salpingectomie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(2):129–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.08.005>
- [33] De Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvellier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, et al. Facteurs de risque de récurrence des grossesses extra-utérines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(1):55–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.09.002>
- [34] Zhang D, Shi W, Li C, Yuan JJ, Xia W, Xue RH, et al. Risk factors for recurrent ectopic pregnancy: a case-control study. *BJOG*. 2016;123 Suppl 3:82–9, <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14011>
- [35] Wang X, Huang L, Yu Y, Xu S, Lai Y, Zeng W. Risk factors and clinical characteristics of recurrent ectopic pregnancy: A case-control study. *J of Obstet and Gynaecol*. 2020;46(7):1098–103, <http://dx.doi.org/10.1111/jog.14253>
- [36] Butts S, Sammel M, Hummel A, Chittams J, Barnhart K. Risk factors and clinical features of recurrent ectopic pregnancy: a case control study. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1340–4, [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)02206-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)02206-4)
- [37] Farren J, Jalmarant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memari M, et al. Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):367.e1–367.e22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.102>
- [38] Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(6):552–6, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.1061>
- [39] Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson ANA, Jamil A, Schramm K, et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):171–6, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.17329>
- [40] Silva P, Cecchino G, Elito J, Camano L. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):939–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3513-0>
- [41] Van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, Van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod*. 2013;28(1):60–7, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/des373>
- [42] Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH, Ghidini A. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1995;63(3):469–72, [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)57410-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(16)57410-x)
- [43] Levin I, Tsafrir Z, Sa'ar N, Lessing J, Avni A, Gamzu R, et al. Watchful waiting" in ectopic pregnancies: a balance between reduced success rates and less methotrexate. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1159–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.014>
- [44] Shulman Y, Cohen A, Bercovich O, Cohen Y, Gil Y, Levin I. Prognostic factors for spontaneous resolution of an ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;291:235–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.036>
- [45] Solangon SA, Van Wely M, Van Mello N, Mol BW, Ross JA, Jurkovic D. Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(9):1159–75, <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.14617>
- [46] Colombo GE, Leonardi M, Armour M, Di Somma H, Dinh T, da Silva Costa F, et al. Efficacy and safety of expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa044, <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoaa044>
- [47] Naveed AK, Anjum MU, Hassan A, Mahmood SN. Methotrexate versus expectant management in ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(3):547–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06236-y>
- [48] Korhonen J, Stenman U, Ylostalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;88(5):775–8, [http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00293-1](http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844(96)00293-1)
- [49] Van Mello NM, Mol F, Hajenius PJ, Ankum WM, Mol BW, van der Veen F, et al. Randomized comparison of health-related quality of life in women with ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location treated with systemic methotrexate or expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;192:1–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.007>
- [50] Wekker M, Van Mello NM. Randomised comparison of fertility outcome in women with ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location treated with systemic methotrexate or expectant management - Record details - Embase [Internet];2023. Disponible sur: <https://www.embase-com.docolec.univlyon1.fr/records?subaction=viewrecord&rid=10&page=1&id=L71335348> [cité 26 sept 2023]
- [51] 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(4):778–84, [http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)03158-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(02)03158-7)
- [52] Berry J, Davey M, Hon MS, Behrens R. A 5-year experience of the changing management of ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2016;36(5):631–4, <http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2015.1133578>
- [53] Ylostalo P, Cacciatore B, Sjöberg J, Kääriäinen M, Tenhunen A, Stenman UH. Expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1992;80(3 Pt 1):345–8.
- [54] Fernandez H, Frydman R. Abstention thérapeutique dans la grossesse extra-utérine. *Contracept Fertil Sex*. 1994;22(6):410–3.
- [55] Takashima K, Yoshida H, Murase M, Sato A, Sakakibara H, Hirahara F, et al. Retrospective analysis of laparoscopic salpingostomy and conservative expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Reprod Med Biol*. 2009;8(3):119–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s12522-009-0022-0>
- [56] Baggio S, Garzon S, Russo A, Iannicello CQ, Santi L, Laganà AS, et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):259–68, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05749-2>
- [57] Helmy S, Sawyer E, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Ben Nagi J, Jurkovic D. Fertility outcomes following expectant management of tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(7):988–93, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.5186>
- [58] Strobelt N, Mariani E, Ferrari L, Trio D, Tiezzi A, Ghidini A. Fertility after ectopic pregnancy. Effects of surgery and expectant management. *J Reprod Med*. 2000;45(10):803–7.
- [59] Demirdag E, Guler I, Abay S, Oguz Y, Erdem M, Erdem A. The impact of expectant management, systemic methotrexate and surgery on subsequent pregnancy outcomes in tubal ectopic pregnancy. *Ir J Med Sci*. 2017;186(2):387–92, <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-016-1419-5>

- [60] Török P, Naem A, Csehely S, Chiantera V, Sleiman Z, Laganà AS. Reproductive outcomes after expectant and surgical management for tubal pregnancy: a retrospective study. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2023;32(3):127–35, <http://dx.doi.org/10.1080/13645706.2023.2181091>
- [61] Elito Junior J, Han KK, Camano L. Tubal patency following surgical and clinical treatment of ectopic pregnancy. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. 2006;124(5):264–6, <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802006000500005>
- [62] Rantala M, Mäkinen J. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1043–6, [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)00414-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(97)00414-7)
- [63] Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116(1):67–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.08.009>
- [64] Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. 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(6):1661–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.11.055>
- [65] Saadati N, Najafian M, Masihi S, Safary S, Abedi P. Comparison of two different protocols of methotrexate therapy in medical management of ectopic pregnancy. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(12):e20147, <http://dx.doi.org/10.5812/ircmj.20147>
- [66] Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2016;31(2):332–8, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev312>
- [67] Saleh HS, Mowafy HE, Hameid AAAE, Abdelsalam WA, Sherif HE. Double versus single dose methotrexate regimens in management of undisturbed ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Int J*. 2016;5(7):451–4, <http://dx.doi.org/10.15406/ogij.2016.05.00184>
- [68] Baker E, Ahrendt HJ. A one-year randomized trial comparing body weight and user acceptability with NuvaRing and Yasmin. *Obstet Gynecol*. 2002;105 Supplement 4:53S, <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000153509.19172.cd>
- [69] Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(7):889–95, <http://dx.doi.org/10.3109/00016349.2010.486825>
- [70] Tabatabaie Bafghi A, Zaretezerjani F, Sekhavat L, Dehghani Firouzabadi R, Ramazankhani Z. Fertility outcome after treatment of unruptured ectopic pregnancy with two different methotrexate protocols. *Int J Fertil Steril*. 2012;6(3):189–94.
- [71] Golmohammadiou S, Hajishafiha M, Hasankhani Z. Comparison of single and two dose of methotrexate in treatment of ectopic pregnancy. *Iran J Reprod Med*. 2012;10:74.
- [72] Amirian M, Rajaei M, Moayedi U, Mohammadi F, Hosseini S. Comparison of single and multiple-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy: a clinical trial. *Life Sci J*. 2013;10:564–7.
- [73] Zargar M, Razi T, Barati M. Comparison of single and multidose of methotrexate in medical treatment of ectopic pregnancy. *Pak J Med Sci*. 2008;24(4):586–9.
- [74] Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1844–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.061>
- [75] Gungorduk K, Ascioglu O, Yildirim G, Gungorduk OC, Besimoglu B, Ark C. Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(4):330–4, <http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2011.560301>
- [76] Mergenthal MC, Senapati S, Zee J, Allen-Taylor L, Whittaker PG, Takacs P, et al. Medical management of ectopic pregnancy with single-dose and 2-dose methotrexate protocols: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):590.e1–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.040>
- [77] Kim J, Jung YM, Lee DY, Jee BC. Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(1):79–86, <http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.79>
- [78] Inal ZO, Inal HA. Comparison of four methods of treating ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(1):70–7, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-122151>
- [79] Lee JH, Kim S, Lee I, Yun J, Yun BH, Choi YS, et al. A risk prediction model for medical treatment failure in tubal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;225:148–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.020>
- [80] Yang C, Cai J, Geng Y, Gao Y. Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):383–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.004>
- [81] Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):95–108.e2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.002>
- [82] Yuk JS, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):295–303, <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12473>
- [83] Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. GROG. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1247–53, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det037>
- [84] Rozenberg P, Chevret S, Camus E, de Tayrac R, Garbin O, de Poncheville L, et al. GROG. Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. *Hum Reprod*. 2003;18(9):1802–8, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg344>
- [85] Godfrey C, Sweeney K, Miller K, Hamilton R, Kremer J. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(4):369–76, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00790.x>
- [86] Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015;44(3):203–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.12.011>
- [87] Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, Pansky M, Schneider D, Halperin R. The safety of conception occurring shortly after methotrexate treatment of an ectopic pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009;27(1):85–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.11.055>
- [88] Zanetti A, Zambon A, Scirè CA, Bortoluzzi A. Impact of rheumatoid arthritis and methotrexate on pregnancy outcomes: retrospective cohort study of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open*. 2022;8(2):e002412, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002412>
- [89] Gazvani MR, Baruah DN, Alfirevic Z, Emery SJ. Mifepristone in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod*. 1998;13(7):1987–90, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/13.7.1987>
- [90] Perdu M, Camus E, Rozenberg P, Goffinet F, Chastang C, Philippe HJ, et al. Treating ectopic pregnancy with the combination of mifepristone and methotrexate: a phase II nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(3 Pt 1):640–3, [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70057-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70057-2)
- [91] Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(50):e27851, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000027851>
- [92] Al Wattar BH, Solangon SA, de Braud LV, Rogozińska E, Jurkovic D. Effectiveness of treatment options for tubal ectopic pregnancy: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2024;131(1):5–14, <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.17594>. Epub 2023 Jul 13.
- [93] Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BWJ, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PMM, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet*. 1997;350(9080):774–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)05487-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(97)05487-1)
- [94] Sowter MC, Farquhar CM, Petrie KJ, Gude G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(2):192–203, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00038.x>
- [95] Krag Moeller LB, Moeller C, Thomsen SG, Andersen LF, Lundvall L, Lidegaard Ø, et al. Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(12):1331–7, <http://dx.doi.org/10.3109/00016340903188912>
- [96] Nieuwerkerk PT, Hajenius PJ, Ankum WM, Van der Veen F, Wijker W, Bossuyt PMM. 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(3):511–7, [http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00212-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00212-x)
- [97] Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD000324, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000324>
- [98] Fernandez H, Yves Vincent S, 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(11):3239–43, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/13.11.3239>
- [99] Hao HJ, Feng L, Dong LF, Zhang W, Zhao XL. Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(17):e33621, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000033621>
- [100] 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(7):995–8, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137476>
- [101] Fernandez H, Lelaidier C, Fournet P, Frydman R. Faut-il encore opérer les GEU? [Must we still operate on ectopic pregnancies?]. *Contracept Fertil Sex*. 1993;21(1):53–7.
- [102] Bonin L, Pedreiro C, Moret S, Chene G, Gaucherand P, Lamblin G. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: a comparative study of 400 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;208:23–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.016>
- [103] 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(2):181–5, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.9> [PMID: 12601843]
- [104] Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1192–4, <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.310> [PMID: 12748475]

- [105] Lesavre M, Curinier S, Capmas P, Rabischong B, Fernandez H. Treatment of tubal ectopic pregnancy by methotrexate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44(3):212–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.12.013>
- [106] Sindiani AM, Alshdaifat E, Obeidat R, Obeidat R, Rawashdeh H, Yaseen H. The use of single dose methotrexate in the management of ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location: 10 years' experience in a tertiary center. *Int J Womens Health*. 2020;12:1233–9, <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S279426>
- [107] Kugelman N, Cohen B, Yossef F, Margieh N, Regev N, Shani U, et al. Expectant management of tubal pregnancies with human chorionic gonadotropin up to 2000 mIU/mL. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;164(3):1094–100, <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.15162>
- [108] Surampudi K, Gundabattula SR. The Role of serum beta hCG in early diagnosis and management strategy of ectopic pregnancy. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(7):QC08-10, <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2016/19342.8110>
- [109] Orozco EM, Sánchez-Durán MA, Bello-Muñoz JC, Salagá J, Carreras E, Roura LC. β -hCG and prediction of therapeutic success in ectopic pregnancies treated with methotrexate, results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(6):695–9, <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.928857>
- [110] van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):603–17, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms035>
- [111] Gnisci A, Stefani L, Bottin P, Ohannessian A, Gamorre M, Agostini A. Predictive value of hemoperitoneum for outcome of methotrexate treatment in ectopic pregnancy: an observational comparative study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(6):698–701, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.13255>
- [112] Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A, Kaya AE, Yildiz A, Temizkan O. Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: a single-center tertiary study. *North Clin Istanb*. 2018;5(3):227–31, <http://dx.doi.org/10.14744/nci.2017.04900>
- [113] Alsammani MA, Moona NA. Predictors of success of a single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(4):233–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s13224-014-0668-3>
- [114] Kimiaei P, Khani Z, Marefian A, Gholampour Ghavamabadi M, Salimnejad M. The importance of gestational sac size of ectopic pregnancy in response to single-dose methotrexate. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:269425, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/269425>
- [115] Takacs P, Chakhtoura N, De Santis T, Verma U. Evaluation of the relationship between endometrial thickness and failure of single-dose methotrexate in ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272(4):269–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-005-0009-y>
- [116] Almutairy S, Aldakhil LO. Clinical presentation as a predictor of the response to methotrexate therapy in patients with ectopic pregnancy. *J Pregnancy*. 2022;2022:5778321, <http://dx.doi.org/10.1155/2022/5778321>
- [117] Sendy F, AlShehri E, AlAjmi A, Bamanie E, Appani S, Shams T. Failure rate of single dose methotrexate in management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:902426, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/902426>
- [118] Var A, Özyurt R, Şık BA, Kumbasar S, Sever E, Deveci M, et al. Retrospective analysis of factors that affect the success of single-dose methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Türk J Obstet Gynecol*. 2015;12(4):215–9, <http://dx.doi.org/10.4274/tjod.10576>
- [119] Lipscomb GH, McCord 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(26):1974–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199912233412604>
- [120] Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(6):1354–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70343-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70343-6)
- [121] Elito J, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67(2):75–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(99\)00114-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(99)00114-9)
- [122] Kahyaoglu S, Turgay I, Gocmen M, Sut N, Batioglu S. A new predictive scoring system including shock index for unruptured tubal pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126(1):99–103, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.09.006>
- [123] Wenjing L, Haibo L. Therapeutic effect of laparoscopic salpingotomy vs. salpingectomy on patients with ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2022;9:997490, <http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2022.997490>
- [124] Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9927):1483–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60123-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60123-9)
- [125] Becker S, Solomayer E, Hornung R, Kurek R, Banys M, Aydeniz B, et al. Optimal treatment for patients with ectopic pregnancies and a history of fertility-reducing factors. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(1):41–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-009-1270-2>
- [126] Cheng X, Tian X, Yan Z, Jia M, Deng J, Wang Y, et al. Comparison of the fertility outcome of salpingotomy and salpingectomy in women with tubal pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152343, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152343>
- [127] Özcan MCH, Wilson JR, Frishman GN. A systematic review and meta-analysis of surgical treatment of ectopic pregnancy with salpingectomy versus salpingostomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(3):656–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.014>
- [128] Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD000324, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000324.pub2>
- [129] Graczykowski JW, Mishell DR Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol*. 1997;89(1):118–22, [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00370-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00370-5)
- [130] Akira S, Negishi Y, Abe T, Ichikawa M, Takeshita T. Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(5):885–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00746.x>
- [131] Pouly JL, Mahnes H, Mage G, Canis M, Bruhat MA. Conservative laparoscopic treatment of 321 ectopic pregnancies. *Fertil Steril*. 1986;46(6):1093–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)49886-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)49886-9)
- [132] Langer R, Bukovsky I, Herman A, Sherman D, Sadovsky G, Caspi E. Conservative surgery for tubal pregnancy. *Fertil Steril*. 1982;38(4):427–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)46576-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)46576-3)
- [133] Langer R, Bukovsky I, Herman A, Ron-El R, Lifshitz Y, Caspi E. Fertility following conservative surgery for tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66(7):649–52, <http://dx.doi.org/10.3109/00016348709022073>
- [134] Timonen S, Nieminen U. Tubal pregnancy, choice of op-erative method of treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1967;46(3):327–39, <http://dx.doi.org/10.3109/00016346709158636>
- [135] Swolin K, Fall M. Ectopic pregnancy; recurrence, postoperative fertility and aspects of treatment based on 182 patients. *Acta Eur Fertil*. 1972;3(2):147–57.
- [136] Langer R, Bukovsky I, Herman A, Lifshits Y, Caspi E. Milking—a conservative surgical technique for a tubal gestation. *Int J Fertil*. 1983;28(1):49–51.
- [137] Bukovsky I, Langer R, Herman A, Caspi E. Conservative surgery for tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1979;53(6):709–11.
- [138] Sherman D, Langer R, Herman A, Bukovsky I, Caspi E. Reproductive outcome after fimbrial evacuation of tubal pregnancy. *Fertil Steril*. 1987;47(3):420–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59048-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59048-7)
- [139] Prise en charge des grossesses extra utérines. *Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2003;32(7):3S6–3S112 [Disponible sur : <https://cngof.fr/tpe/>]
- [140] Jurkovic D, Wilkinson H. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BMJ*. 2011;342:d3397, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3397>
- [141] Horne AW, Tong S, Moakes CA, Middleton LJ, Duncan WC, Mol BW, et al. GEM3 collaborative, 2023. Combination of gefitinib and methotrexate to treat tubal ectopic pregnancy (GEM3): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10377):655–63, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02478-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02478-3)
- [142] Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991;77(5):754–7.
- [143] Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):590–3, [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00523-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00523-7)
- [144] Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol*. 1991;77(5):749–53.
- [145] Kirk E, Condous G, Van Calster B, Haider Z, Van Huffel S, Timmerman D, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(3):858–63, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/del433>
- [146] Mackenzie SC, Moakes CA, Doust AM, Mol BW, Duncan WC, Tong S, et al. Early (Days 1-4) post-treatment serum hCG level changes predict single-dose methotrexate treatment success in tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Oxf*. 2023;38(7):1261–7, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dead089>
- [147] Ding Y, Huang W, Jiang H, Zhu J. A new tubal classification system for fertility prognosis after laparoscopic salpingostomy for tubal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:136–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.03.036> From NLM
- [148] Garcia Grau E, Checa Vizcaíno M, Oliveira M, Lleberia Juanós J, Carreras Collado R, Canet Estevez Y. The value of hysterosalpingography following medical treatment with methotrexate for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Int*. 2011;2011:547946, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/547946> From NLM
- [149] Sonigo C, Robin G, Boitrelle F, Fraison E, Sermondade N, Mathieu d'Argent E, et al. Prise en charge de première intention du couple infertile: mise à jour des RPC 2010 du CNGOF. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2024;52(5):305–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2024.01.014>
- [150] Skjeldstad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):129–35, [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00603-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00603-0)
- [151] Karavani G, Gutman-Ido E, Herzberg S, Chlil HH, Cohen A, Dior UP. Recurrent tubal ectopic pregnancy management and the risk of a third ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(8):1497–1502.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.12.005>
- [152] Levin G, Dior UP, Shushan A, Gilad R, Benshushan A, Rottenstreich A. Success rate of methotrexate treatment for recurrent vs. primary ectopic pregnancy: a case-control study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2020;40(4):507–11, <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2019.1621819>