

LA PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES EXTRA-UTÉRINES TUBAIRES PAR MÉTHOTREXATE : UN TRAITEMENT EFFICACE ?

DUJARDIN M (1), TIMMERMANS M (2), CLOSON F (2), DE LANDSHEERE L (2), NISOLLE M (2)

RÉSUMÉ : La grossesse extra-utérine est une urgence gynécologique. Le taux d'hCG, la clinique et l'échographie restent les examens clé pour le diagnostic. Les critères tendent à être de plus en plus codifiés pour décider du traitement optimal. Cependant, il n'existe aucun consensus. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact de l'application d'une formule mathématique permettant de prédire le taux d'échec du méthotrexate pour une grossesse extra-utérine tubaire. Une étude rétrospective et monocentrique a été menée sur une cohorte de 193 patientes pour lesquelles la formule a pu être calculée. Concernant notre pratique professionnelle, le taux de réussite du méthotrexate en 1^{ère} intention est de 93 %. Il passerait à 96 % si la formule avait été appliquée. L'emploi de la formule permettrait également de diminuer de 12 % le taux de chirurgie réalisée en première intention.

MOTS-CLÉS : Grossesse extra-utérine - Traitement médical - Méthotrexate - Salpingectomie - Salpingotomie

MANAGEMENT OF TUBAL ECTOPIC PREGNANCIES WITH METHOTREXATE : IS IT AN EFFECTIVE TREATMENT ?

SUMMARY : Ectopic pregnancy is a gynecological emergency. The hCG level, the clinical presentation and the ultrasound remain the key steps for the diagnosis. The criteria tend to be more and more codified to decide on the optimal treatment, however, there is no consensus. The aim of this study was to evaluate the impact of applying a mathematical formula to predict the failure rate of methotrexate for tubal ectopic pregnancy. A retrospective, monocentric study was conducted on a cohort of 193 patients for whom the formula could be calculated. Regarding our professional practice, the success rate of first-line methotrexate is 93 %. It would increase to 96 % if the formula had been applied. The use of the formula would also reduce the rate of first-line surgery by 12 %.

KEYWORDS : Ectopic pregnancy - Methotrexate - Salpingectomy - Salpingotomy

INTRODUCTION

La grossesse extra-utérine (GEU) représente environ 2 % des grossesses. Son incidence a augmenté dans les pays développés depuis l'émergence des techniques de procréation assistée (1). Elle constitue une urgence gynécologique « absolue ». Le choix thérapeutique est donc primordial. Plusieurs voies thérapeutiques sont disponibles une fois le diagnostic confirmé : expectative, chirurgicale, médicamenteuse. La chirurgie coelioscopique est de type conservatrice ou radicale par salpingotomie ou salpingectomie. Le méthotrexate (MTX) est utilisé depuis 1982 comme traitement médicamenteux. L'option médicamenteuse est choisie dans 15 à 57 % des GEU (2). Il existe des indications établies pour l'un ou l'autre type de traitement par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF). Cependant, il n'existe aucun consensus et le traitement chirurgical reste le traitement de référence de la GEU.

Nous nous sommes interrogés sur l'existence de signes et symptômes ou d'éléments objectifs

qui permettraient d'orienter le choix du clinicien vers l'une ou l'autre méthode, médicamenteuse *versus* chirurgicale. Dans la littérature, plusieurs scores sont décrits tels que les scores d'Elito (3) et Fernandez (4). Ceux-ci fonctionnent selon un algorithme de points et sont basés sur des critères cliniques, biologiques et échographiques.

Nous avons donc concentré nos recherches sur un algorithme précis à suivre pour établir le traitement optimal de la GEU. Nous avons, dès lors, utilisé une formule décrite par le Docteur Lerouge dans son travail de thèse (2). Elle rassemble quatre critères et indique le taux de pourcentage d'échec du MTX en cas de GEU tubaire. Les données de 297 patientes dont le diagnostic de GEU a été suspecté, au sein du service de Gynécologie et Obstétrique du CHU-site Citadelle, ont été sélectionnées pour faire partie de l'étude.

L'objectif principal de cette étude rétrospective était de déterminer le taux d'efficacité de prévision de cette formule pour, éventuellement,

Abréviations :
ATCD : antécédent. β HCG : fraction bêta de l'hormone chorionique gonadotrope humaine. CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. FIV : fécondation *in vitro*. GEU : grossesse extra-utérine. MLU : masse latéro-utérine.

(1) Étudiante en Master 3 Médecine, ULiège, Belgique.
(2) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Citadelle, Liège, Belgique.

l'intégrer dans les recommandations d'utilisation. En considérant le taux d'efficacité présumé de la formule, l'objectif secondaire était de statuer sur nos pratiques professionnelles en termes de traitement des GEU tubaires par chirurgie en première intention.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

EXPLICATIONS CONCERNANT LA FORMULE APPLIQUÉE

En 2015, le Docteur Lerouge a consacré sa thèse aux échecs de traitement par MTX (2). Après avoir étudié plusieurs facteurs prédictifs d'échec, elle a trouvé quatre variables influençant celui-ci. Elle a modélisé ses observations et résultats selon une formule à quatre variables (**Figure 1**, en ligne : <https://rmlg.uliege.be/file/3821/3204>). C'est cette formule mathématique que nous avons appliquée pour notre étude.

Ces quatre variables sont l'âge de la patiente, le taux de hCG, la présence ou non d'un épanchement liquidien dans l'espace de Douglas, et une masse latéro-utérine (MLU) mesurant ou non une taille supérieure à 30 millimètres (mm). Il est à noter que, dans cette formule, aucun seuil d'hCG prédictif d'un échec du traitement médicamenteux n'a été mis en évidence. C'est donc l'ensemble de ces quatre paramètres qui permet d'obtenir un pourcentage d'échec par MTX.

La formule permet de prédire la probabilité P d'échec du traitement médicamenteux par MTX en fonction de ces quatre variables. Si le taux d'échec du MTX est inférieur à 50 %, considéré comme un taux de prédiction positive, la formule préconise le traitement médicamenteux. Au contraire, si le taux d'échec du MTX est supérieur à 50 %, considéré comme un taux de prédiction négative, la formule préconise plutôt le traitement chirurgical.

Cette formule a donc été utilisée sur une cohorte de 297 patientes pour lesquelles un diagnostic de GEU a été suspecté. Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. Pour chaque patiente, les données des quatre critères ont été recueillies : l'âge, la taille de la MLU, la présence ou non d'un épanchement dans le Douglas, le taux d'hCG. Le taux d'échec de MTX a été calculé selon cette formule. Nous nous sommes également interrogés sur l'indication chirurgicale en première intention. Cette

analyse a permis de vérifier si la chirurgie était justifiée.

Une illustration graphique de la formule avec exemples est rapportée dans les **Figures 2A, 2B, 2C et 2D** (en ligne : <https://rmlg.uliege.be/file/3821/3204>).

Un exemple a été repris pour illustrer les quatre tableaux. En considérant une patiente de 30 ans dont le taux d'hCG est dosé à 3.000 mUI/ml :

- pour le graphique A, le taux d'échec du méthotrexate est de 25 %. Un traitement de type médicamenteux par MTX est recommandé;
- pour le graphique B, le taux d'échec du méthotrexate est de 60 %. Un traitement de type chirurgical est recommandé;
- pour le graphique C, le taux d'échec du méthotrexate est de 65 %. Un traitement de type chirurgical est recommandé;
- pour le graphique D, le taux d'échec du méthotrexate est de 90 %. Un traitement de type chirurgical est recommandé.

RÉSULTATS

Une cohorte de 297 patientes avec un diagnostic de GEU tubaire suspecté a été analysée. Les critères d'exclusion ont écarté 104 patientes.

Concernant le MTX en première intention, les critères d'exclusion étaient : une injection de MTX pour un autre diagnostic que la GEU à savoir sur cicatrice de césarienne (n = 6), un schéma par Cytotec (n = 3), des données manquantes et donc non calculables (n = 39), chirurgie au préalable de l'injection de MTX (n = 2), MTX pour néoplasie gestationnelle trophoblastique (n = 1).

Concernant la chirurgie, les critères d'inclusion étaient : toute patiente diagnostiquée pour GEU ayant bénéficié d'une chirurgie en première intention. Les critères d'exclusion étaient : patientes avec un diagnostic autre que la GEU (n = 9), patientes dont les données étaient manquantes et donc non calculables (n = 18), patiente avec injection de MTX *in loco* durant la chirurgie (n = 1), patientes ayant reçu du MTX en première intention et donc au préalable de la chirurgie (n = 25).

Concernant cette cohorte des 193 patientes restantes (**Figure 3**), 83 patientes (soit 43 %) ont bénéficié d'un traitement par MTX en 1^{ère} intention, 70 patientes en injection unique contre 13 en injections multiples. Était considérée comme échec, la nécessité d'effectuer une intervention

chirurgicale. Une deuxième injection de MTX n'a donc pas été considérée comme un échec. Un traitement chirurgical en 1^{ère} intention a été opté pour les 112 patientes restantes (soit 57 %).

Le tableau ci-joint répertorie les résultats de l'étude (Figure 4).

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

TAUX DE CONCORDANCE ENTRE LA PRÉVISION PAR LA FORMULE APPLIQUÉE ET NOS PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Par concordance, nous entendons que l'application de la formule coïncide avec la pratique professionnelle.

Sur 83 patientes ayant bénéficié d'injection(s) de MTX en première intention, nous notons 88 % (73/83) de concordance sur le type de traitement (c'est-à-dire que la formule préconise le MTX et la patiente l'a bien reçu en pratique).

Sur 110 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie en première intention, nous notons 69 % (76/110) de concordance sur le type de traitement (c'est-à-dire que la formule préconise l'intervention chirurgicale et la patiente a bénéficié d'une chirurgie en pratique). Le taux

Figure 3. Diagramme de flux de prise en charge des patientes traitées pour GEU tubaire

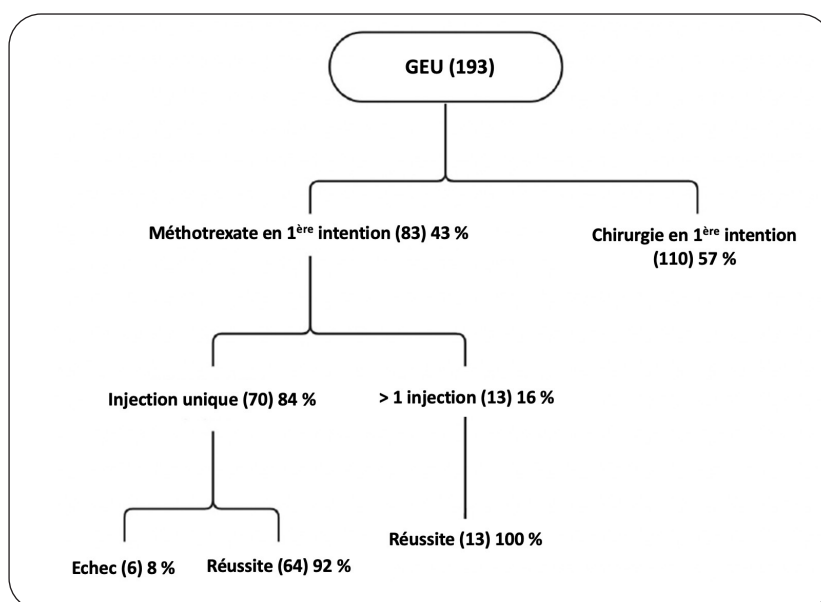
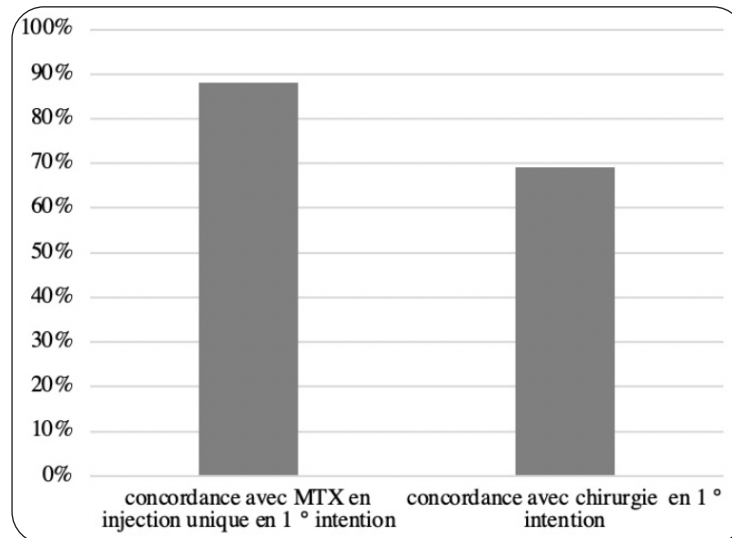


Figure 4. Nos résultats de la pratique professionnelle classés selon la prédiction de la formule, soit un taux d'échec du MTX < ou > 50 %

Résultats de la prise en charge	Succès	Echec	Total	Succès	Echec	Total	Total
Injection MTX	70	3	73	7	3	10	83
Chirurgie	34	0	34	76	0	76	110
Total	104	3	107	83	3	86	193

< 50 % (succès du MTX)
> 50 % (échec du MTX)

Figure 5. Tableau des taux de concordances (en %) entre la prédiction par la formule appliquée et nos pratiques professionnelles pour les différents types de traitements



de chirurgie en 1^{ère} intention apparemment non justifiée est donc de 31 % (34/110) (Figure 5).

EFFICACITÉ DE LA FORMULE

Le taux d'efficacité de la formule préconisant le traitement par MTX (soit pour un taux d'échec < 50 %) est défini par le nombre de succès du MTX (70) sur le nombre total d'application du MTX pour un taux < 50 % (73). Le taux d'efficacité de la formule pour indiquer le traitement par MTX est de 70/73, soit 96 %.

Le taux d'efficacité de la formule préconisant le traitement chirurgical (soit pour un taux d'échec du MTX > à 50 %) est défini par le nombre d'échecs du MTX (3) sur le nombre total d'application du MTX (10). Le taux d'efficacité de la formule ne préconisant pas le traitement par MTX est de 3/10, soit 30 %.

COMPARAISON DE LA PRATIQUE PROFESSIONNELLE SANS ET AVEC L'UTILISATION DE LA FORMULE

Quelle est l'efficacité de notre pratique actuelle ?

Le taux d'efficacité de la pratique professionnelle (c'est-à-dire sans application de la formule) en cas de traitement par MTX de 1^{ère} intention est défini par le nombre de succès du traitement par MTX (77) sur le nombre total de patientes ayant reçu du MTX (83). Ce taux est de 77/83, soit 93 %.

Le taux d'efficacité de la pratique professionnelle en cas de traitement chirurgical est de 100 % (110/110).

Le taux global de la pratique actuelle est de 97 % (187/193).

Quel aurait été l'impact de l'utilisation de la formule sur cette cohorte ?

Le nombre de patientes traitées par MTX en 1^{ère} intention (soit un taux d'échec < 50 %) serait de 107. Le taux d'efficacité attendue pour celle-ci serait de 96 %.

Le nombre de patientes traitées par chirurgie en 1^{ère} intention (taux d'échec > 50 %) serait de 86 patientes. Le taux d'efficacité attendue pour celle-ci est de 100 %.

Le taux global d'efficacité attendue est de 98 % ((96 % x 107 + 100 % x 86) / 193).

Pour rappel, le MTX est administré aux patients dont le taux d'échec de la formule est de moins 50 %. Si la formule avait été appliquée, 55 % des patientes auraient bénéficié de la MTX et 45 % du traitement par chirurgie.

Or, dans la pratique professionnelle, 43 % des patientes ont bénéficié d'un traitement par MTX et 57 % d'une chirurgie

En conclusion, l'emploi de la formule permettrait de diminuer le taux de chirurgie de 12 % et d'augmenter le taux d'efficacité globale de 1 %. Nous recommandons l'utilisation de la formule lorsqu'elle indique un taux de prévision < 50 %

puisque, dans ce cas, l'efficacité du traitement par MTX est estimée à 96 % (Figure 6).

DISCUSSION

L'incidence de la GEU, définie comme l'implantation d'un ovule fécondé en dehors de l'endomètre (5), est de 2 % (1). La GEU comporte certains facteurs de risque. Ceux-ci sont le tabagisme, les infections génitales (notamment les salpingites à *Chlamydiae trachomatis* ou à gonocoque), l'endométriose tubaire, les antécédents de chirurgie tubaire, la stimulation ovarienne et la fécondation *in vitro* (FIV). Les patientes avec un antécédent de GEU présentent un risque accru de récurrence (6).

Le tableau clinique se révèle par des douleurs en fosses iliaques, latéralisées ou non du côté de la GEU, une aménorrhée et des métrorragies. La morbidité-mortalité immédiate de la GEU est liée au risque hémorragique consécutif à une rupture tubaire. En cas de GEU rompue, un état syncopal, voire un état de choc, avec l'apparition d'un ventre de bois, est à craindre. D'autres signes peuvent également être présents, mais près de 50 % des patientes sont asymptomatiques (6). En effet, Esposito rapporte l'existence d'une aménorrhée dans 46 % des cas, la présence de métrorragies dans 63 % des cas et de douleurs pelviennes dans 83 % des cas (7). Ces données nous confirment que la considération isolée de l'examen clinique n'est pas suffisante pour établir le diagnostic de GEU.

L'échographie permet de localiser la GEU, de savoir si elle est embryonnée ou non et d'évaluer la présence d'un éventuel hémopéritoine. L'image échographique d'une masse doit faire suspecter la présence d'une GEU, mais sa valeur prédictive positive est estimée à 80 % (8). L'utilité du dosage de la progestérone sérique

est, quant à elle, toujours débattue. Actuellement, son utilisation est limitée et son dosage est un complément d'aide au diagnostic (9).

Par conséquent, le diagnostic repose le plus souvent sur une triade clinique, biologique et échographique. Actuellement, aucun test diagnostique discriminatoire n'a été développé avec une sensibilité et une spécificité adéquate. Il n'existe pas de consensus unidirectionnel, ce qui contribue à des résultats de traitement sous-optimaux.

Le but de cette étude était donc de trouver un outil qui permettrait d'uniformiser ce choix décisionnel thérapeutique. Notre étude était la première à étudier cette formule sur une aussi large cohorte de patientes. En appliquant cette formule, les critères de symptômes cliniques tels que des métrorragies, le nombre de jours d'aménorrhée, mais aussi l'âge gestationnel et le type de grossesse, n'ont pas été considérés comme facteurs prédictifs d'échec du MTX. Cela va dans le sens des conclusions de Cho et coll. (10), Beguin et coll. (11), Helmy et coll. (12) et Bonin et coll. (9). Cependant les douleurs pelviennes sont fréquemment prises en compte pour le choix thérapeutique et cette plainte oriente souvent vers une solution chirurgicale (13).

Le but de cette étude était également l'évaluation du taux d'échec du MTX pour les GEU sur base de la formule du Dr Lerouge décrite dans sa thèse de 2015 (2). Cette formule, basée sur un modèle à quatre variables, a été calculée et étudiée sur une cohorte de 193 patientes. Ces quatre variables étaient l'âge de la patiente, le hCG initial, la présence d'une MLU supérieure ou inférieure à 30 mm, la présence ou non d'un épanchement dans le Douglas. Dans notre série, 43 % des patientes ont bénéficié d'un traitement en première intention par voie médicamenteuse contre 57 % par voie chirur-

Figure 6. Comparaison de la pratique professionnelle actuelle avec la pratique si la formule avait été utilisée

<i>Pratique professionnelle actuelle</i>		
	Efficacité	Taux de traitement
MTX	93%	43% (83/193)
Chirurgie	100%	57% (110/193)
globale	97%	
<i>Pratique avec application de la formule</i>		
	Efficacité	Taux de traitement
MTX	96%	55% (107/193)
Chirurgie	100%	45% (86/193)
globale	98%	

Diminution de 12 %

gicale. Nous avons rapporté la nécessité d'une 2^{ème} injection de MTX pour 16 % des patientes. Le taux de réussite du MTX en 1^{ère} intention est de 93 %. Il passerait à 96 % si la formule avait été appliquée. Lorsque le taux d'échec calculé est inférieur à 50 %, l'utilisation de cette formule peut être recommandée et nous pouvons avoir une bonne confiance (96 %) dans l'efficacité du traitement par MTX.

Ces résultats sont tout à fait acceptables puisque, comparés à la littérature, ils se situent dans la moyenne de succès. En effet, les taux de réussite du MTX en première intention rapportés dans les différentes études varient de 65 % jusqu'à 95 % (14). Une étude menée par Garbin et coll. a utilisé le protocole de traitement par MTX recommandé par le CNGOF et rapporte un taux de succès de 83 % (15).

La valeur seuil d'hCG au diagnostic est classiquement décrite comme le facteur le plus discriminant pour évaluer la probabilité d'échec du traitement par MTX. L'étude de Beguin et coll. (11) rapporte une valeur seuil de 2.439 UI/L au moment du diagnostic tandis que Bonin et coll. (9) définissent un taux d'hCG < 1.000UI/L comme prédictif de succès du MTX.

La variable «âge» est interpellante. Selon le Dr Lerouge, l'âge apparaît comme un facteur prédictif d'échec du MTX à mesure qu'il diminue. Elle établit que pour chaque augmentation d'un an d'âge, une régression du risque d'échec du traitement médicamenteux lui est corrélée de 13 %. Ce postulat peut s'expliquer par un matériel trophoblastique moins invasif et répondant donc plus favorablement au traitement anti-mitotique qu'est le MTX (2).

Comme il est décrit dans la littérature, l'utilisation du MTX a considérablement augmenté ces dernières années, au bénéfice d'une diminution de la prise en charge chirurgicale. De plus, lors de celle-ci, c'est la salpingectomie qui est le plus fréquemment réalisée. Dès lors, il nous a semblé pertinent d'évaluer la prévalence de la chirurgie en première intention dans nos pratiques professionnelles. En considérant le taux d'efficacité de prévision de la formule appliquée, il est observé un taux de chirurgie en 1^{ère} intention non justifiée de 31 %. La formule, appliquée sur notre cohorte, aurait permis de diminuer le taux de chirurgie de 12 %.

Lors d'une chirurgie en 1^{ère} intention, c'est la voie radicale par salpingectomie qui est la plus fréquente (16). Le MTX est une option thérapeutique moins invasive, mais bien plus conséquente en termes de suivi et ce, en raison de l'attitude thérapeutique post-injection consistant à suivre la courbe du hCG jusqu'à sa négati-

tivité complète. Le taux d'augmentation de l'hCG avant et après le MTX représente un facteur de risque de rupture tubaire ultérieure. C'est pourquoi la surveillance de la cinétique du hCG est primordiale. Une cinétique sous-optimale, définie par une diminution < 15 % entre J4 et J7 de l'injection, peut être indicatrice de la nécessité d'un traitement adjuvant (11).

Dans l'étude de Garbin et coll. (15), seules les patientes présentant un tableau de rupture ou de prérupture ou refusant un traitement médical ont été traitées chirurgicalement. Les autres patientes ont été traitées par MTX. L'élargissement du traitement médical a donné un taux de réussite élevé, avec 83 % de succès. Il est à ajouter qu'un traitement par MTX au préalable de la chirurgie ne semble pas augmenter le risque de salpingectomie, mais, au contraire, semble favoriser la possibilité de réaliser un traitement conservateur (2). Ces différents constats nous poussent à justifier une bonne indication chirurgicale en raison du risque du geste radical qu'elle représente le plus souvent.

CONCLUSION

La GEU est une urgence gynécologique. Le taux d'hCG et l'échographie restent les examens clé pour le diagnostic. Il convient de déterminer au mieux le traitement adéquat : expectatif, médicamenteux ou chirurgical. Les critères tendent à être de plus en plus codifiés mais nécessitent toujours une approche concrète pour déterminer le traitement à appliquer.

D'une part, les données de notre étude valent la peine d'être connues pour proposer des options de traitement aux patientes afin de les informer sur les chances de succès du MTX. D'autre part, il peut être intéressant de corréler la prévision de la formule appliquée à l'expérience du clinicien.

Toutefois, même si son efficacité est moindre lors de certains taux d'hCG, le MTX peut toujours être envisagé, tout en informant les patientes sur le risque élevé d'échec. Ceci s'inscrit dans la tendance actuelle à réaliser des salpingectomies moins fréquemment.

Les limites de la présente étude sont sa conception rétrospective et monocentrique ainsi que le nombre relativement faible de patientes. Des recherches plus approfondies sur une base de données plus importante ainsi qu'une conception de type prospective contrôlée seraient pertinentes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Odejinmi F, Huff KO, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;**210**:69-75.
2. Lerouge J. Analyse des échecs de traitement par méthotrexate dans la prise en charge des grossesses extra-utérines tubaires: étude rétrospective au CHU d'Amiens entre mars 2012 et février 2015. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01233673. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01233673/document>
3. Elito J Jr, 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**:75-9.
4. Fernandez H, Lelaider C, Thouvenez V, Frydman R . The use of a pretherapeutic, predictive score to determine inclusion criteria for the non-surgical treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1991;**6**:995-8.
5. Lee R, Dupuis C, Chen B, et al. Diagnosing ectopic pregnancy in the emergency setting. *Ultrasonography* 2018;**37**:78-87.
6. Degée S, Dricot JF, Lamborelle S, et al. Comment je traite... une grossesse extra-utérine. *Rev Med Liege* 2006;**61**:801-2. .
7. Esposito JM. Ectopic pregnancy: the laparoscope as a diagnostic aid. *J Reprod Med* 1980;**25**:17-24.
8. Barnhart KT, Franasiak JM. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;**131**:91-103.
9. Bonin L, Pedreiro C, Moret S, et al. 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.
10. Cho GJ, Lee SH, Shin JW et al. Predictors of success of repeated injections of single-dose methotrexate regimen for tubal ectopic pregnancy. *J Korean Med Sci* 2006;**21**:86.
11. Beguin C, Brichant G, De Landsheere L, et al. Use of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancies: a retrospective single center study. *Facts Views Vis in Obyn* 2020;**11**:329-35.
12. Helmy S, Bader Y, Pablik E, et al. Cut-off value of initial serum β -hCG level predicting a successful MTX therapy in tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**179**:175-80.
13. National Guideline Alliance (UK). Expectant versus medical management of tubal ectopic pregnancy: Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. *NICE* 2019:126.
14. Naveed AK, Anjum MU, Hassan A, et al. Methotrexate versus expectant management in ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021;**305**:547-53.
15. Garbin O, Helmlinger C, Meyer N, et al. Peut-on traiter 74 % des grossesses extra-utérines par un traitement médical ? À propos d'une série de 202 patientes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010;**39**:30-6.
16. Hsu JY, Chen L, Gumer AR, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;**217**:49.e1-10.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
 Dr Dujardin M, Étudiante en Médecine, ULiège, Belgique.
 Email : Maurine.dujardin@student.uliege.be