

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

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

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Grossesses extra-utérines. Traitement chirurgical : techniques, avantages et inconvénients

P. MERVIEL, E. LOURDEL, O. GAGNEUR, A. NASREDDINE,
M. BRZAKOWSKI, S. URRUTIAGUER, L. MAMY, Y. DREAN
(Amiens)

Résumé

La grossesse extra-utérine est un évènement important dans la vie d'une femme, pouvant présenter un risque vital et mettre en jeu sa fertilité ultérieure. Sa localisation préférentielle est tubaire, au niveau de l'ampoule. Un traitement médical (méthotrexate) ou chirurgical (conservateur ou non) peut être discuté en fonction de l'état hémodynamique de la femme, de critères biologiques et échographiques, de la possibilité d'une surveillance au décours et de son désir de grossesse. Le traitement conservateur expose à la persistance de matériel trophoblastique, pouvant conduire à une réintervention. Une injection complémentaire de méthotrexate peut alors être nécessaire. Il ne semble pas exister de différence en termes de fertilité entre la salpingectomie et la salpingotomie, sauf en cas de trompe controlatérale altérée. Après tout traitement, une nouvelle grossesse sera

CHU Amiens - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -
124 rue Camille Desmoulins - 80054 Amiens cedex 1

Correspondance : Philippe Merviel - Merviel.Philippe@chu-amiens.fr

déconseillée dans les trois premiers mois ; en cas de salpingotomie, une hystéro-salpingographie sera réalisée et en fonction de celle-ci une plastie tubaire pourra être indiquée.

Mots clés : grossesse extra-utérine, cœlioscopie, salpingectomie, salpingotomie, fertilité

Déclaration publique d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

La grossesse extra-utérine (GEU) est un évènement important dans la vie génitale d'une femme du fait de son risque hémorragique et de son association fréquente à une infertilité. Sa fréquence varie de 1,3 à 2,5 % des grossesses spontanées [1-3], pouvant atteindre 4-5 % dans des séries de grossesses obtenues par fécondation *in vitro* [4]. La meilleure connaissance des facteurs de risque, l'utilisation plus large de l'échographie vaginale et des dosages de β -hCG et de progestérone plasmatiques ont permis un diagnostic plus précoce, conditions des

Figure 1 - Aspect échographique d'une grossesse extra-utérine gauche



Cliché de l'auteur

diverses modalités du traitement conservateur (Figure 1). Néanmoins, la GEU est encore associée dans le monde à 9-13 % des morts maternelles, bien que la mortalité liée à cette pathologie ait diminué de façon importante dans les pays développés (de 35,5 à 3,8/100 000 femmes entre 1970 et 1989 aux États-Unis). La localisation des GEU est dans 95 % des cas tubaire (60 à 70 % ampullaire), dans 2 % des cas ovarienne ou interstitielle et dans moins de 1 % des cas cervicale ou abdominale [5-7].

Le traitement de la GEU vise à éviter les accidents hémorragiques et la récurrence de la GEU, ainsi qu'à préserver la fertilité des femmes qui le désirent, tout en étant bien toléré et peu coûteux. Même si la chirurgie reste l'option principale du traitement, le traitement médical et l'abstention thérapeutique possèdent des indications dans la prise en charge d'une GEU (Tableau 1). La mise en œuvre d'un traitement

Tableau 1 - Options thérapeutiques en cas de grossesse extra-utérine [8, 11, 16]

Chirurgie	Méthotrexate (MTX)	Expectative
Indications		
Hématosalpinx > 4 cm Signes de rupture β -hCG > 5 000 UI/l Doute diagnostique Grossesse hétérotopique	Hématosalpinx < 4 cm Pas de rupture β -hCG < 5 000 UI/l Bilan biologique normal Compliance de la femme GEU non visible à l'écho	Pas de rupture β -hCG < 1 500 UI/l Diminution des β -hCG en 48 h Possibilité de surveillance
Procédure		
Salpingotomie si trompe controlatérale anormale Salpingectomie si saignement incontrôlable, trompe altérée du côté de la GEU, récurrence homolatérale ou échec de plastie tubaire Laparotomie si instable au plan hémodynamique	Doses multiples : MTX 1 mg/Kg IM, jours 0, 2, 4, 6 : baisse des β -hCG > 15 % à 48 h ou max 4 injections À renouveler si β -hCG > 40 % du taux initial à J14 Dose unique : MTX 50 mg/m ² IM. À répéter si β -hCG > 15 % entre J4 et 7	Surveillance par β -hCG + P et échographie à 48 h Proximité d'un centre médical Si persistance : pipelle ou HSC + curetage pour distinguer FCS et GEU. Si GEU : MTX 1 mg/Kg
Surveillance		
β -hCG jusqu'à négativation si salpingotomie Pas de RS avant résolution MTX 50 mg/m ² si trophoblaste persistant HSG à 3 mois si salpingotomie	β -hCG jusqu'à négativation Pas de rapports sexuels avant résolution Pas de grossesse avant 3 mois (effet tératogène du MTX)	β -hCG jusqu'à négativation Pas de rapports sexuels avant résolution MTX ou chirurgie si trophoblaste persistant
Légendes : MTX : méthotrexate ; GEU : grossesse extra-utérine ; FCS : fausse couche spontanée ; HSC : hystérocopie ; HSG : hystérosalpingographie ; RS : rapports sexuels		

chirurgical dépend du succès attendu du traitement médical. Ainsi, un taux de β -hCG supérieur à 5 000 UI/l (circonstance où il existe 62 % d'échecs du traitement médical) et/ou la présence d'une activité cardiaque embryonnaire sont des indications du traitement chirurgical [8, 9]. D'autres critères, comme une dilatation tubaire > 4 cm et/ou un épanchement pelvien ne sont pas toujours synonymes d'un échec du traitement médical [10]. Néanmoins, Sowter [11] estime que 75 % des GEU seront traitées chirurgicalement.

TECHNIQUES CHIRURGICALES

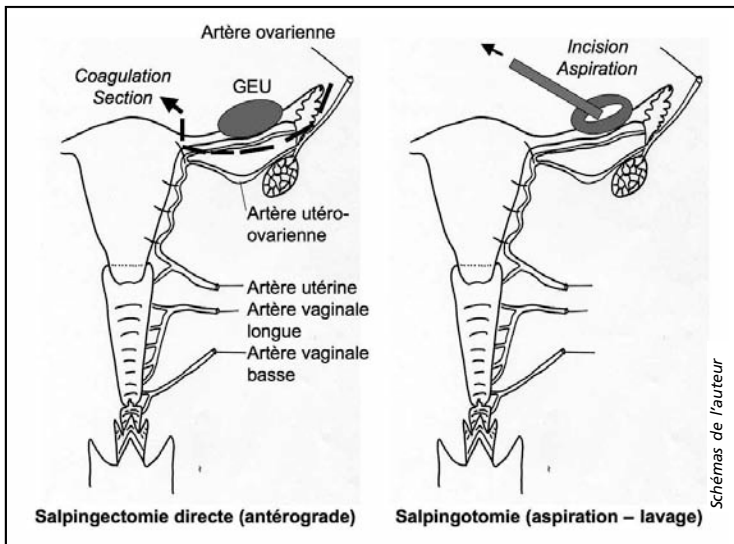
Le but de la chirurgie tubaire pour grossesse extra-utérine est d'éviter toute hémorragie interne, en conservant si possible une trompe fonctionnelle, surtout s'il existe un désir de grossesse. Ces techniques peuvent être réalisées par coelioscopie ou par laparotomie. En cas de rupture tubaire, le premier geste consiste à évacuer l'hémopéritoine de manière à permettre une bonne vision du champ opératoire.

- La salpingectomie peut être partielle ou totale, directe (ou antérograde, du pavillon vers l'utérus) ou rétrograde. Dans la salpingectomie directe, la résection débute par le ligament tubo-ovarien, et se poursuit au ras de la trompe par la section du mésosalpinx (en évitant l'arcade vasculaire tubaire) jusqu'à la jonction isthmo-utérine. Il est important ensuite de réaliser une section tubaire au ras de l'utérus car des récurrences de grossesse extra-utérine ont été décrites en cas de moignon tubaire résiduel après salpingectomie. De même, des cas de GEU interstitielles sont possibles, tout comme des grossesses abdominales par passage des spermatozoïdes à travers l'orifice tubaire interstitiel pourtant théoriquement occlus. L'hémostase se fait par coagulation ou à l'aide de clips.
- La salpingotomie (ou césarienne tubaire) consiste à inciser la trompe en regard de la GEU, de manière linéaire sur le bord anti-mésial (le moins vascularisé). Le conceptus est ensuite aspiré ou extrait par pression sous-jacente de la paroi tubaire, puis la lumière tubaire est lavée abondamment avec du sérum tiède afin de décoller puis d'aspirer les débris trophoblastiques restants. La salpingotomie est ensuite laissée ouverte ou suturée par des points séparés, un surjet ou de la colle biologique.

Quelques points d'hémostase sont parfois nécessaires sur la paroi tubaire ou le lit de la GEU.

La figure 2 illustre ces interventions. En cas de traitement conservateur, une surveillance des β -hCG est obligatoire, dès le 2^e jour postopératoire et jusqu'à négativation complète. Une injection de γ globulines anti-D sera pratiquée chez les femmes Rhésus négatif, bien que le risque de passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle soit faible.

Figure 2 - Représentation anatomique d'une salpingotomie et d'une salpingectomie



CÆLIOSCOPIE OU LAPAROTOMIE ?

Le traitement chirurgical de la GEU est aujourd'hui cœlioscopique. La laparotomie peut être indiquée en cas de contre-indications simultanées au traitement médical (critères non réunis, contre-indication du méthotrexate) et à la cœlioscopie (contre-indications locales ou générales à la cœlioscopie, pelvis très adhérentiel, hémopéritoine très important, conversion secondaire, problème de matériel ou capacité de l'opérateur). Mais le choix entre

une laparotomie et une coelioscopie dépend surtout de l'état hémodynamique de la femme. En l'absence de signes de choc, la coelioscopie est en général préférée. Elle permet simultanément un diagnostic de certitude, un bilan de l'état tubaire et pelvien, un traitement efficace et rapide, au prix de pertes sanguines, de consommation d'analgésiques et d'adhérences postopératoires moindres, d'une hospitalisation plus courte et d'une convalescence rapide [12]. La toilette abdominale et l'adhésiolyse initiale facilitent le geste opératoire, mais ne présentent pas d'intérêt en termes de fertilité ultérieure. Cependant, quatre études [13-16] retrouvent un taux plus important de tissu trophoblastique persistant après salpingotomie par coelioscopie *versus* par laparotomie (12,5 à 15 % *versus* 2,4 %), conduisant à un retard de guérison de la GEU. Il n'existe par contre aucune différence entre ces deux approches concernant l'état tubaire au décours, les chances de grossesse intra-utérine et les risques de récurrence de GEU.

SALPINGECTOMIE OU SALPINGOTOMIE ?

La technique du traitement chirurgical dépend de la topographie de la GEU :

- ampullaire : salpingotomie longitudinale sur le bord anti-mésial, décollement de l'œuf par aquadissection, aspiration des débris et large lavage pour permettre d'évacuer tous les fragments trophoblastiques encore adhérents à la trompe ;
- pavillonnaire : complément d'évacuation des débris par expression et salpingotomie ;
- isthmique et interstitielle : résection partielle en attente d'une anastomose secondaire microchirurgicale.

La trompe controlatérale doit être examinée car elle peut être le siège d'un hématosalpinx par reflux ou d'une pathologie post-infectieuse ou endométriosique. En urgence, seule une adhésiolyse est possible sur la trompe controlatérale, une plastie tubaire pouvant être réalisée ultérieurement.

La salpingectomie garde sa place chez les femmes ne désirant plus de grossesse, en cas d'explosion tubaire, de trompes très pathologiques, ayant déjà fait l'objet d'une plastie tubaire ou en cas de récurrence d'une GEU sur la même trompe. L'âge de la femme (avec son potentiel

gravidique) intervient également dans la discussion concernant le traitement chirurgical.

Après salpingotomie, le taux de β -hCG doit être surveillé dès J2 et jusqu'à sa négativation complète. Les facteurs de risque de la persistance du trophoblaste au niveau tubaire sont une petite GEU (< 2 cm), une intervention trop précoce pour visualiser la GEU (< 42 jours d'aménorrhée) et un taux de β -hCG \geq 3000 UI/l [17, 18]. La suture de la trompe n'a pas montré son intérêt. L'échec du traitement conservateur conduit, en l'absence de signes cliniques, à un traitement par méthotrexate, et dans le cas contraire à une réintervention et souvent une salpingectomie. Au cours d'une étude [19], Graczykowski a montré une diminution du taux de trophoblaste persistant (de 14 à 2 %) en cas d'utilisation systématique de méthotrexate au décours de la salpingotomie. Cependant, il faut 8 femmes traitées par méthotrexate pour éviter un cas de trophoblaste persistant.

COMPARAISON AVEC LE TRAITEMENT MÉDICAL

Quatre études randomisées [11, 20-22] comparent le traitement par méthotrexate avec la cœlioscopie opératoire. Deux de ces essais sont consacrés à la comparaison entre une simple dose de méthotrexate et la salpingotomie, avec la nécessité d'une injection de méthotrexate au décours de la cœlioscopie dans 4 à 15 % des cas pour trophoblaste persistant [11, 23]. Dans l'étude comparant des doses multiples de méthotrexate avec la cœlioscopie, 14 % des femmes sous méthotrexate ont eu besoin d'une chirurgie secondaire pour rupture tubaire. Il n'existe aucun bénéfice à l'injection locale de méthotrexate. Il semble que la tolérance soit meilleure en cas de salpingotomie qu'avec des doses multiples de méthotrexate [24], à l'inverse de ce qui est observé avec une dose unique de méthotrexate [11]. Dans les études de Hajenius [20] et de Saraj [21], il n'y a aucune différence en termes de GIU ou d'état tubaire entre les deux techniques. Fernandez [23] a rapporté l'intérêt d'un traitement par méthotrexate (Tableau 2) par rapport à la salpingotomie, avec un taux de succès identique (88,2 *versus* 95,9 %), une hospitalisation plus courte, un retour plus long des β -hCG à la négativité (29 *versus* 13 jours), un taux de récurrence de GEU similaire (2,7 *versus* 13,5 %, NS) mais surtout 96,3 % de GIU *versus* 62 ($p < 0,05$). Au plan économique, une étude retrouve des coûts

Tableau 2 - Score de Fernandez indiquant le traitement médical de la grossesse extra-utérine [23]

	1	2	3
Terme en jours d'aménorrhée	> 49	49	42
β -hCG (UI/l)	1 000	5 000	> 5 000
Progestérone (ng/ml)	5	10	> 10
Douleur	nulle	provoquée	spontanée
Hématosalpinx (cm en échographie)	1	3	> 3
Hémopéritoine (ml, estimation écho)	10	100	> 100
Traitement médical possible si score \leq 13			

similaires [25], alors qu'en cas de sélection stricte des patientes, le traitement médical coûte deux fois moins cher [26].

L'administration *in situ* de méthotrexate sous échoguidage n'a pas montré son intérêt, et son administration par voie cœlioscopique est à réserver aux grossesses cornuales.

FERTILITÉ ULTÉRIEURE ET RÉCIDIVES

L'un des avantages d'une salpingotomie réside dans la préservation potentielle d'une meilleure fertilité, à la condition de l'élimination complète du trophoblaste intra-tubaire. Plusieurs études tendent à montrer qu'il n'existe pas de différence en termes de fertilité ultérieure entre un traitement radical ou conservateur, par laparotomie ou par cœlioscopie [27-30]. Quatre études randomisées comparent la salpingotomie et la salpingectomie par cœlioscopie. Trois d'entre elles [31-33] retrouvent des résultats identiques en termes de grossesses intra-utérines au décours, alors que la quatrième [34] montre un taux plus important après salpingotomie par cœlioscopie. Dans cette dernière étude, davantage de laparotomies et de ruptures tubaires étaient notées dans le groupe salpingotomie. En termes de fertilité ultérieure, chez des femmes ayant une trompe controlatérale normale, il n'existe pas de différence en termes de grossesse intra-utérine (GIU) ou de GEU selon qu'une salpingectomie ou une salpingotomie aient été réalisées [33, 35-38], alors qu'en cas d'anomalie tubaire controlatérale la salpingotomie devra être préférée [31, 33, 39]. Ainsi, Mol [33], étudiant 135 femmes

ayant eu une GEU (56 salpingotomies et 79 salpingectomies), a montré un risque relatif (RR) concernant la fécondité ultérieure (sur les 18 premiers mois) de 1,9 en faveur de la salpingotomie (IC 95 % : 0,91-3,8 ; NS), avec une différence selon qu'il existe des lésions tubaires bilatérales (RR : 3,1 avec IC 95 % : 0,76-12) ou qu'il n'existe aucune lésion tubaire (RR : 1,4 avec IC 95 % : 0,13-16). Dans cette étude, il n'existe pas de différence selon la technique chirurgicale pour la survenue d'une récurrence de GEU (IC 95 % : 0,57-11). Mol [33] démontre aussi l'intérêt économique d'une salpingotomie par rapport à une salpingectomie suivie de 3 cycles de FIV. Bouyer [37] a également montré qu'en cas d'infertilité préexistante (en particulier en cas de lésions tubaires), les taux de grossesses étaient inférieurs en cas de salpingectomie et supérieurs en cas de traitement médical ou de salpingotomie. Banz [5] a mené une étude chez 473 femmes ayant eu une GEU traitée par salpingotomie, avec dans 61 % des cas un recul pendant 9 ans en termes de fertilité (dans cette série, 1,7 % des cas avaient du tissu trophoblastique persistant ayant nécessité une injection de méthotrexate secondaire). Deux cent huit femmes ont désiré une grossesse au décours ; 33 % ont conçu spontanément avec 81 % de GIU et 19 % de récurrence de GEU (43 % du même côté et 57 du côté opposé). Dix pour cent des femmes eurent une grossesse par AMP.

En termes de récurrence de GEU, Rashid [38] retrouve des taux identiques selon qu'une salpingotomie ou une salpingectomie a été pratiquée (11 *versus* 8 %, $p > 0,05$). Vermesh [15] a montré qu'après salpingotomie plus de 80 % des trompes opérées avaient normalement cicatrisé. La récurrence de grossesse extra-utérine homo- ou contre-latérale doit être prévenue par une contraception temporaire, la réalisation d'une hystérosalpingographie à 3 mois, suivie si nécessaire d'une plastie tubaire ou d'une fécondation *in vitro* (FIV). En cas de rupture tubaire, les chances de grossesses ultérieures sont les mêmes qu'en cas de GEU non rompues [32, 40, 41], alors que Sherman [42] retrouve un effet négatif d'une rupture tubaire.

Dans l'étude de Bernoux [43], sur un suivi de 28 mois, le taux de récurrences de GEU s'élevait à 10 % et 53 % des femmes obtenaient une grossesse, dont un tiers par AMP. En cas de GEU survenue en présence d'un stérilet (DIU), le taux de conception était de 87 % dans l'année, sans récurrence de GEU, nettement plus élevé que lorsque la GEU était survenue sans DIU (respectivement 44 et 28 %). Cette différence peut s'expliquer par le pouvoir fécondant élevé des femmes porteuses de DIU. À l'inverse, dans l'étude d'Ego [44], sur 328 femmes

suivies après une GEU survenue en l'absence de DIU, 215 ont été enceintes spontanément dans un délai moyen de 5 mois, avec 84,7 % de GIU et 10,2 % de récives. Le taux de grossesse cumulatif était donc de 56 % à un an et 67 % à deux ans. L'analyse des facteurs péjoratifs a montré l'impact d'un âge féminin > 35 ans (réduction de moitié des grossesses), des antécédents d'infertilité (47 % de grossesses à 1 an contre 61 % en l'absence d'infertilité) et de lésions tubaires antérieures (31 *versus* 61 % de grossesses à 1 an). Pour Rashid [38], les facteurs prédictifs de grossesse au décours d'une GEU sont l'âge féminin < 30 ans, un antécédent de GIU et l'absence d'infertilité.

De façon générale, on estime que les taux de grossesse ultérieure et de récive de GEU sont de 80-88 % et 4,2-5 % en cas d'expectative [16], de 58-61 % et 7-8 % en cas de méthotrexate, de 62-89 % et 18 % en cas de salpingotomie [31-34] et enfin de 38-66 % et 6-28 % en cas de salpingectomie [45]. Les différences observées dans les études sont essentiellement liées au temps de suivi postopératoire des femmes, et donc au délai nécessaire à l'obtention d'une nouvelle grossesse. La méta-analyse de Hajenius [46] fait le point sur les différents items secondaires au traitement d'une GEU (Tableau 3).

Tableau 3 - Résultats de la méta-analyse de Hajenius et coll. [46] concernant les traitements de la grossesse extra-utérine

Voie d'abord [13, 47]	Laparotomie	Coelioscopie
Succès du traitement de la GEU	0,28 [0,09-0,86]	
Trophoblaste persistant		3,47 [1,06-11,28]
État tubaire au décours	0,58 [0,23-1,42]	
GIU au décours		1,21 [0,59-2,45]
Récives de GEU	0,47 [0,15-1,47]	
Salpingotomie [48, 49]	Suture tubaire	Pas de suture
Succès du traitement de la GEU	0,16 [0,02-1,23]	
Trophoblaste persistant		6,16 [0,81-46,56]
État tubaire au décours	0,38 [0,06-2,35]	
GIU au décours		1,07 [0,44-2,57]
Récives de GEU		1,20 [0,38-3,81]
Salpingotomie [19, 50]	Avec méthotrexate	Sans méthotrexate
Succès du traitement de la GEU	0,25 [0,08-0,76]	
Trophoblaste persistant		4,07 [1,31-12,66]
GEU : grossesse extra-utérine ; GIU : grossesse intra-utérine		

QUELQUES CAS PARTICULIERS DE TRAITEMENT D'UNE GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

- La coéloscopie peut être utilisée pour le traitement des grossesses interstitielles, bien que la laparotomie soit indiquée dans les cas évolués. La résection cornuale ou l'injection locale de méthotrexate sont les deux techniques habituellement pratiquées.
- Pour les grossesses ovariennes, la coéloscopie permet de faire le diagnostic et de réaliser un traitement chirurgical si possible conservateur de l'ovaire. Une injection de méthotrexate pourra accompagner le geste chirurgical.
- La grossesse cervicale est de diagnostic difficile et son traitement consiste en une injection de méthotrexate *in situ* (+/- accompagné d'un fœticide). En cas de saignement important, un curetage endocervical associé à un cerclage ou un tamponnement par sonde de Foley sera envisagé. En cas de persistance de l'hémorragie, une embolisation des artères cervico-vaginales peut être indiquée.
- La grossesse abdominale (1,3 % des GEU) est une situation à haut risque sur le plan vasculaire du fait de la difficulté d'exérèse du placenta. Celui-ci sera le plus souvent laissé en place et un traitement complémentaire par méthotrexate ou par embolisation pourra être essayé.

CONCLUSION

La grossesse extra-utérine reste un évènement important, et parfois mortel, dans la vie d'une femme. Les progrès de l'échographie et le dosage des β -hCG ont permis son diagnostic plus précoce et donc la mise en œuvre d'un traitement conservateur (médical ou chirurgical). Néanmoins, il persiste encore quelques cas où une salpingectomie peut être nécessaire. La fertilité ultérieure et le risque de récurrence d'une grossesse extra-utérine semblent être similaires si l'on considère des durées d'observation assez longues.

Bibliographie

- [1] Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence and risk factors. *Fertil Contcept Sex* 1996;24:135-9.
- [2] Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a country in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 1998;316:1776-86.
- [3] Saraiya M, Berg CJ, Shulman H, Green CA, Atrash HK. Estimates of the annual number of clinical recognized pregnancies in the United States, 1981-1991. *Am J Epidemiol* 1999; 149:1025-9.
- [4] FIVNAT 1996 : Taux de grossesse extra-utérine après FIV entre 1994 et 1996. Lab. Organon.
- [5] Banz C, Chalvatzas N, Kelling K, Beyer D, Hornemann A, Diedrich K *et al.* Laparoscopic management of ectopic pregnancy during a 9-year period. *Fertil Steril* 2010 (sous presse).
- [6] Condous G, Okaro E, Alkatib M, Khalid A, Rao S, Bourne T. Should an ectopic pregnancy always be diagnosed using transvaginal ultrasonography in the first trimester prior to surgery? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:53.
- [7] Gajewska M, Kaminski P, Wielgos M, Szymusik I, Zimmer M, Mazanowska N *et al.* Laparoscopic management of ectopic pregnancy. *Neuroendocrinol Lett* 2008;29:267-71.
- [8] Buster JE, Carson SA. Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:168-76.
- [9] Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 1999;341:1974-8.
- [10] Potter M, Lepine L, Jamieson D. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1192-4.
- [11] Sowter M, Farquhar C, Petrie K, Gudex G. A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:192-203.
- [12] Gray DT, Thorburn J, Lundorff P, Strandell A, Lindblom B. A cost-effectiveness study of a randomised trial of laparoscopy *versus* laparotomy for ectopic pregnancy. *Lancet* 1995;345:1139-43.
- [13] Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, Kallfelt B, Lindblom B. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy: a randomized trial *versus* laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70:343-8.
- [14] Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, Kettel LM, Torp VA, Chin HG. Operative laparoscopy *versus* laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril* 1992;57:1180-5.
- [15] Vermesh M, Presser SC. Reproductive outcome after linear salpingostomy for ectopic gestation: a prospective 3-year-follow-up. *Fertil Steril* 1992;57:682-4.
- [16] Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998;351:1115-20.
- [17] Milad MP, Klein E, Kazer RR. Preoperative serum hCG level and intraoperative failure of laparoscopic linear salpingostomy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:373-6.
- [18] Seifer DB. Persistent ectopic pregnancy: an argument for heightened vigilance and patient compliance. *Fertil Steril* 1997;68:402-4.
- [19] Graczykowski JW, Mishell DR Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1997;89:118-22.
- [20] Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BWJ, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM *et al.* Systemic methotrexate *versus* laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy: a randomised clinical trial. *Lancet* 1997;350:774-9.
- [21] Saraj A, Wilcox J, Najmabadi S, Stein S, Johnson M, Paulson R. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomised trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998;92:989-94.
- [22] 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 non-randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:640-3.

[23] Fernandez H, Capella-Allouc Y, 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;13:3239-43.

[24] Nieuwkerk 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;70:511-7.

[25] Mol BWJ, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Hemrika DJ, Van der Veen F *et al.* Treatment of tubal pregnancy in the Netherlands: an economic comparison of systemic methotrexate administration and laparoscopic salpingostomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:945-51.

[26] Sowter M, Farquhar C, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:204-12.

[27] Thornton K, Diamond M, DeCorney A. Linear salpingostomy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol North Am* 1991;18:95-109.

[28] Clausen I. Conservative *versus* radical surgery for tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:8-12.

[29] Parker J, Bisits A. Laparoscopic surgical treatment of ectopic pregnancy: salpingectomy or salpingostomy? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37:115-7.

[30] Tulandi T, Saleh A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:31-8.

[31] Silva P, Schaper A, Rooney B. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1993;81:710-5.

[32] Job-Spira N, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J, Aublet-Cuvellier B *et al.* Fertility after ectopic pregnancy: first results of a population-based cohort study in France. *Hum Reprod* 1996;11:99-104.

[33] Mol B, Matthijssse H, Tinga D, Huynh T, Hajenius PJ, Ankum WM *et al.* Fertility after

conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13:1804-9.

[34] Bangsgaard N, Lund C, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:765-70.

[35] Dela Cruz A, Cumming DC. Factors determining fertility after conservative or radical surgical treatment for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997;68:871-4.

[36] Fernandez H, Marchal L, Vincent Y. Fertility after radical surgery for tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1998;70:680-6.

[37] Bouyer J, Job-Spira N, Pouly JL, Coste J, Germain E, Fernandez H. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:714-21.

[38] Rashid M, Osman SH, Khashoggi TY, Kamal FA. Factors affecting fertility following radical *versus* conservative surgical treatment for tubal pregnancy. *Saudi Med J* 2001;22:337-41.

[39] Dubuisson JB, Aubriot FX, Foulot H, Bruel D, Bouquet de Joliniere J, Mandelbrot L. Reproductive outcome after laparoscopic salpingectomy for tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1990;53:1004-7.

[40] Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly JL, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:938-44.

[41] Pouly JL, Chapron C, Manhes H, Canis M, Wattiez A, Bruhat MA. Multifactorial analysis of fertility after conservative laparoscopic treatment of ectopic pregnancy in a series of 223 patients. *Fertil Steril* 1991;56:453-60.

[42] Sherman D, Langer R, Sadovsky G, Bukowsky I, Caspi E. Improved fertility following ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1982;37:497-502.

[43] Bernoux A, Job-Spira N, Germain E, Coste J, Bouyer J. Fertility outcome after ectopic pregnancy and use of an intrauterine device at the time of the index ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2000;15:1173-7.

[44] Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2001;75:560-6.

[45] Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of

ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997;67:421-32.

[46] Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1.

[47] Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingotomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy *versus* laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:400-4.

[48] Fujishita A, Masuzaki H, Newaz Khan K, Kitajima M, Hiraki K, Ishimaru T.

Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Hum Reprod* 2004;19:1195-200.

[49] Tulandi T, Guralnick M. Treatment of tubal ectopic pregnancy by salpingotomy with or without tubal suturing and salpingectomy. *Fertil Steril* 1991;55:53-5.

[50] Elmoghazy DAM, Nour-El-Dine NM. Prevention of persistent ectopic pregnancy with single dose methotrexate after surgical of the tube. Abstracts of the XVI FIGO World Congress of Obstetrics and Gynecology. Washington DC, USA, 2000:57.