

Traitement médical de la grossesse extra-utérine

Nabil Mathlouthi, Olfa Slimani, Amira Ferchichi, Riadh Ben Temime, Tahar Makhoulouf, Leila Attia, Abdellatif Chachia

Université Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, Hôpital Charles Nicolle, Service de gynécologie obstétrique "A", Tunis, Tunisie

N. Mathlouthi, O. Slimani, A. Ferchichi, R. Ben Temime, T. Makhoulouf, L. Attia, A. Chachia

N. Mathlouthi, O. Slimani, A. Ferchichi, R. Ben Temime, T. Makhoulouf, L. Attia, A. Chachia

Traitement médical de la grossesse extra-utérine

Medical treatment of ectopic pregnancy

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°07) : 435-439

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°07) : 435-439

R É S U M É

Prérequis : La grossesse extra utérine (GEU) est un problème de santé publique et sa fréquence a doublé dans la plupart des pays industrialisés en 20 ans.

But : Évaluer l'efficacité du traitement médical de la grossesse extra-utérine par MÉTHOTREXATE en intramusculaire (IM).

Méthodes : Etude prospective sur les GEU prises en charge entre octobre 2006 et décembre 2010. Les Patientes sélectionnées ont bénéficié de Méthotrexate IM (1 mg par kg), en l'absence de contre indication. La surveillance était basée sur : la cinétique de l'HCG plasmatique à J4 et J7, examen clinique et échographie si signe d'appel. Une deuxième injection était réalisée si le taux d'HCG à J4 avait augmenté de plus de 25 % ou à J7 > au taux initial. La guérison correspondait à l'obtention d'un taux d'HCG nul de façon stable.

Résultats : Nous avons eu recours au traitement médical en première intention chez 122 patientes soit dans 15.25% des cas. L'âge moyen des patientes était de 31,94 ans. Un hématosalpinx a été retrouvé dans 87,7% des cas. Le taux initial d'h CG plasmatique variait entre 40 et 4088 m UI/ml, avec un taux moyen de 805,88 m UI/ml. Le taux de succès primaire obtenu après une seule injection de MTX en intramusculaire, était de 55% soit 67 patientes sur 122. Le taux de succès secondaire obtenu après 2 injections de MTX était de 27%, soit 33 patientes sur 122. Le taux de succès global après 1 ou 2 injections de MTX était de 82% soit 100 patientes sur 122. 17 patientes ont eu un traitement chirurgical après avoir reçu une première injection de méthotrexate. 5 patientes ont été opérées après avoir reçu 2 doses de méthotrexate. Le délai de normalisation du taux d'h CG plasmatique était de 24 jours en moyenne, avec des extrêmes allant de 4 à 43 jours pour les 67 patientes guéries après une seule injection de MTX. Ce délai était de 33 jours en moyenne, avec des extrêmes allant de 8 à 62 jours pour les patientes guéries après 2 injections de MTX.

Conclusion : Le traitement médical appliqué sur 38 % des GEU diagnostiquées dans notre service est efficace dans 82 % des cas si les critères d'inclusion sont strictement respectés. La réussite du traitement est limitée par la compliance des patientes et le caractère astreignant du suivi.

S U M M A R Y

Background: The ectopic pregnancy (EP) is a public health problem and its frequency has doubled in most industrialized countries in 20 years.

Aim: To evaluate the effectiveness of medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate (MTX) intramuscularly (IM).

Methods: prospective study supported between October 2006 and December 2010. The selected patients received methotrexate IM (1 mg per kg). The monitoring was based on: the kinetics of plasma HCG, clinical examination and ultrasound. A second injection was performed if hCG on day 4 was increased by more than 25% or J7> the initial rate. Healing corresponded to obtain a zero rate of HCG in a stable manner.

Results: We used the first-line medical treatment in 122 patients. The average age of patients was 31.94 years. A haematosalpinx was found in 87.70% of cases. The initial rate of HCG plasma varied between 40 IU/ml and 4088 IU / ml, with an average of 805.88 m IU / ml. The primary success rate obtained after a single injection of intramuscular MTX was 67%. The high success rate obtained after two injections of MTX was 27%. The overall success rate after 1 or 2 injections of MTX was 82%. 17 patients underwent surgical treatment after a first injection of methotrexate. 5 patients underwent surgery after receiving two doses of methotrexate. The period of normalization of plasma levels of h CG was 24 days on average, with extremes ranging from 4 to 43 days for 67 patients cured after a single injection of MTX. This period was 33 days on average, with extremes ranging from 8 to 62 days for patients healed after two injections of MTX.

Conclusion: Medical treatment applied to 38% of ectopic pregnancies diagnosed in our department is effective in 82% of cases if the inclusion criteria are strictly adhered to. Successful treatment is limited by patient compliance and demanding nature of monitoring.

M o t s - c l é s

Grossesse extra utérine, traitement médical, méthotrexate

Key - w o r d s

Ectopic pregnancy, medical treatment, Methotrexate

La grossesse extra-utérine (GEU) constitue une urgence médico-chirurgicale car elle met en jeu le pronostic vital de la femme à court terme et entrave la fertilité à long terme. Ces dix dernières années ont été marquées par une augmentation de la fréquence de la GEU. Le diagnostic précoce de la GEU est devenu possible grâce à l'association de différents facteurs incluant la connaissance des facteurs de risque, le développement du dosage quantitatif de l'HCG plasmatique d'une part, et de l'échographie, avec en particulier les sondes vaginales, d'autre part. Ainsi, quand le diagnostic de GEU est posé précocement, la chirurgie conservatrice ou radicale peut alors être évitée au bénéfice d'une approche médicale toujours conservatrice.

Depuis la publication princeps de Tanaka [1] en 1982, le traitement médical de la grossesse extra-utérine (GEU) par Méthotrexate (MTX) s'est développé et s'est imposé comme une alternative possible au traitement chirurgical laparoscopique dans certaines situations.

Le but de notre travail est d'évaluer l'efficacité du traitement médical des grossesses extra utérines par Méthotrexate.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective s'étalant sur une période de 5 ans allant du 1er Octobre 2006 au 31 Décembre 2010. Cent vingt deux dossiers cliniques de patientes traitées par MTX de première intention pour GEU ont été étudiés. Les Patientes étaient sélectionnées selon les critères de Fernandez (score inférieur à 13). Durant cette période, nous avons traité environ 800 GEU. Les 122 patientes étudiées ont répondu aux critères d'inclusion pour le traitement médical par MTX. Le diagnostic de GEU était porté devant les données de la clinique (douleur pelvienne, métrorragies, aménorrhée, palpation abdomino pelvienne, toucher vaginal), la biologie (taux d'h CG plasmatique) et l'imagerie (échographie endo-vaginale). Les grossesses extra utérines cervicales, ovariennes ou cornuales ont volontairement été exclues de notre étude, ceci afin d'homogénéiser notre série.

Les critères d'inclusion retenus dans ce protocole étaient ceux de Fernandez [2] avec un score < 13 : Le consentement éclairé de la patiente, une GEU pauci ou asymptomatique, un taux de β -hCG initial inférieur à 5000 m UI/ml et/ou une stagnation de ce taux, un hémopéritoine minime ou absent, La possibilité d'une surveillance ambulatoire parfois prolongée, une compliance et adhésion de la patiente au protocole.

Les critères d'exclusion sont : Etat hémodynamique instable, GEU rompue ou syndrome fissuraire, présence d'une activité cardiaque embryonnaire, une grossesse intra utérine (GIU) associée, récurrence homolatérale après traitement conservateur, désir d'un traitement chirurgical par la patiente, contre indication au Méthotrexate, mauvaise compréhension du protocole par la patiente ou risque de perte de vue de celle-ci.

Le taux de β -hCG plasmatique initial correspond au taux du jour dit J0 où l'injection de Méthotrexate a eu lieu. Il sert de référence aux taux dits J4 et J7 prélevés 4ème et 7ème jours après l'injection de MTX. Une fois le consentement de la

patiente est recueilli, un bilan pré thérapeutique est réalisé en urgence dans le service et comprend : Un taux d'hCG plasmatique quantitatif (ce taux initial sert de référence pour la surveillance ultérieure), NFS, plaquettes, bilan hépatique (transaminases, bilirubine, PAL), bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène), groupe sanguin, rhésus, bilan rénal (créatinémie), et une consultation d'anesthésie. Ce bilan pré thérapeutique a trois objectifs : il permet tout d'abord d'éliminer une contre indication immédiate au méthotrexate. Pour cette raison, les résultats biologiques sont systématiquement vérifiés par un médecin avant toute instauration de traitement médical par méthotrexate. Deuxièmement, ce bilan constitue un bilan pré opératoire disponible à tout moment au cas où un traitement chirurgical s'imposerait en urgence. Enfin, il permet de s'assurer de la bonne tolérance du méthotrexate en servant de référence initiale. Une fois le bilan pré thérapeutique est réalisé, le traitement médical par méthotrexate a été entrepris selon une seule modalité qui est la voie intra musculaire à la dose de 1 mg/kg. La surveillance est axée sur l'apparition de douleur ou de signe clinique évoquant une rupture tubaire (malaise) et sur l'apparition d'effets secondaires du méthotrexate. Toutes les patientes rhésus négatif ont reçu une injection unique de Gammaglobuline anti-D juste après l'injection de MTX. Les patientes ont été hospitalisées jusqu'à la décroissance des β -hCG, puis elles ont été suivies en ambulatoire jusqu'à la négativation des taux. Il a été demandé à chaque patiente de faire les dosages de β -hCG toujours dans le même laboratoire, et de communiquer les résultats à un médecin de l'équipe. Au début du protocole, le dosage des β -hCG était demandé à J4, J7, puis de façon hebdomadaire jusqu'à la négativation du taux. Une deuxième dose de MTX est prescrite si à J4 il ya une augmentation du taux de β -hCG de plus de 40% par rapport au taux initial, ou si à J7 le taux de β -hCG est > à celui de J0 ou en l'absence d'une diminution de plus de 15% par rapport au taux de β -hCG à J4. L'échographie de contrôle a été pratiquée à J4, J6, puis une fois par semaine. Le taux de succès est défini comme le taux de patientes ayant eu une résolution du taux de β -hCG plasmatique < 10m UI/ml, sans recours à la chirurgie. Lorsqu'une deuxième injection de MTX est préconisée, une numération de la formule sanguine, un bilan hépatique, rénal et un bilan d'hémostase sont demandés, ainsi qu'une échographie pelvienne de contrôle. A la sortie de la patiente, une contraception orale oestroprogestative (en l'absence de contre indication) d'une durée minimale de 3 mois est proposée, pour permettre l'élimination totale du MTX. En cas de désir de grossesse, une hystérosalpingographie est demandée en moyenne 3 mois après, afin de mieux étudier la perméabilisation tubaire après traitement médical de la GEU.

RESULTATS

Nous avons eu recours au traitement médical en première intention chez 122 patientes soit dans 15.25% des cas. L'âge moyen des patientes était de 31,94 ans avec des extrêmes allant de 19 à 46 ans. La gestité moyenne était de 2,47 avec des extrêmes allant de 1 à 8. Trente sept patientes étaient

primigestes. La parité moyenne de nos patientes était de 1,74 avec 56 patientes nullipares et 39 patientes étaient primipares. Vingt deux patientes étaient tabagiques. La contraception par dispositif intra utérin (DIU) était notée chez 19 patientes. Trente deux patientes étaient sous contraception hormonale : 9 sous pilule oestroprogestative, 21 sous pilule micro progestative, une sous implanon et une sous dépoprovera. Quinze patientes présentaient une infertilité, dont 3 ont eu recours à une procréation médicalement assistée. Six patientes ont eu une infection génitale haute, dont trois ayant eu une sérologie à chlamydia trachomatis positive. Sept patientes ont eu une GEU dans leurs antécédents dont quatre ont bénéficié d'un traitement radical. Trois patientes avaient un antécédent de plastie tubaire. Dix sept patientes avaient un antécédent de césarienne et dix patientes avaient un antécédent d'appendicectomie. L'aménorrhée était présente chez 95 patientes soit chez 77,86% des patientes. La durée de l'aménorrhée était variable avec un maximum de 9 SA. Les métrorragies étaient le signe fonctionnel le plus fréquemment retrouvé, observées chez 106 patientes (87,6%). La douleur pelvienne était présente chez 91 patientes soit chez 74,59% des patientes. Une sensibilité abdominale à la palpation était présente chez 66 patientes soit un pourcentage de 54,09%, toutefois sans défense ni contracture abdominales. Lors de l'examen au spéculum, un saignement d'origine endo utérine a été retrouvé chez 95 patientes, soit chez 77,86% des patientes. La palpation d'une masse latéro utérine a été observée chez 3 patientes soit un pourcentage de 2,45%. La sensibilité des culs de sacs latéraux était retrouvée chez 20 patientes, soit chez 16,39% des patientes. Une échographie endo vaginale a été réalisée pour chaque patiente. Un hématosalpinx a été retrouvé dans 87,70% des cas : 44 patientes avaient un hématosalpinx dont la taille était inférieure à 20 mm, La taille de l'image échographique était comprise entre 20 et 30 mm dans 43 cas, 20 patientes avaient un hématosalpinx mesurant plus que 30 mm. L'épanchement du Douglas a été retrouvé chez 84 patientes. Le taux initial d'hCG plasmatique variait entre 40 et 4088 m UI/ml, avec un taux moyen de 805,88 m UI/ml. La répartition des patientes selon leur taux initial d'h CG est la suivante : 57 patientes avaient un taux initial d'h CG au dessous de 500 m UI/ml, 35 patientes avaient un taux compris entre 500 et 1000 m UI/ml, Un taux entre 1000 et 1500 m UI/ml était noté chez 16 patientes, 14 patientes avaient un taux initial d'h CG plasmatique entre 1500 et 5000 m UI/ml. Le taux de succès primaire obtenu après une seule injection de MTX en intra musculaire, était de 55% soit 67 patientes sur 122. Le taux de succès secondaire obtenu après deux injections de MTX était de 27%, soit 33 patientes sur 122. Le taux de succès global est le taux de patientes guéries sans recours à la chirurgie, après 1 ou 2 injections de MTX était de 82% soit 100 patientes sur 122. Le taux d'échec est défini par le nombre de patientes pour lesquelles le recours à la chirurgie a été nécessaire. 17 patientes ont eu un traitement chirurgical après avoir reçu une première injection de méthotrexate. Cinq patientes ont été opérées après avoir reçu 2 doses de méthotrexate. Le délai de normalisation du taux d'hCG plasmatique est le nombre de jours nécessaires

à la décroissance du taux d'h CG jusqu'à être inférieur à 10m UI/ml. Ce délai a été de 24 jours en moyenne, avec des extrêmes allant de 4 à 43 jours pour les 67 patientes guéries après une seule injection de MTX. Le délai a été de 33 jours en moyenne, avec des extrêmes allant de 8 à 62 jours pour les patientes guéries après 2 injections de MTX. La durée moyenne d'hospitalisation des patientes de notre série était de 9 jours avec des extrêmes allant de 2 à 22 jours. Dans notre série, les patientes étaient hospitalisées pour surveillance clinique et échographique durant les premiers jours du traitement. Lorsque le taux d'hCG plasmatique chute de plus de 50% du taux initial, la surveillance était poursuivie en ambulatoire. Cette surveillance était hebdomadaire et se basait essentiellement sur un dosage des h CG plasmatiques et une échographie jusqu'à négativation des h CG et disparition de l'hématosalpinx. L'analyse statistique montre que la durée de l'aménorrhée n'est pas prédictive du succès du traitement médical par MTX (figure 1). Les métrorragies étaient le signe fonctionnel le plus fréquemment retrouvé, observées chez 106 patientes (86,7%). Ce signe clinique ne prédit pas le succès ou l'échec du traitement par MTX (figure 2). Selon notre étude, l'absence de douleurs pelviennes ne nous permet pas de prédire le succès ou l'échec du protocole thérapeutique (figure 3). Nous avons noté que la taille de l'hématosalpinx ne semble pas avoir d'impact sur l'évolution après traitement médical par MTX, puisque nous avons obtenu des échecs ainsi que des succès pour des hématosalpinx de plus de 30mm. Le test de Fisher n'a pas révélé de différence significative concernant le taux de succès pour une taille supérieure ou inférieure à 30mm (figure 4). Concernant le taux initial d'HCG, le taux de succès était significativement plus important pour des taux inférieurs à 1000 mUI/ml (figure 5).

Figure 1 : Aménorrhée et effet thérapeutique

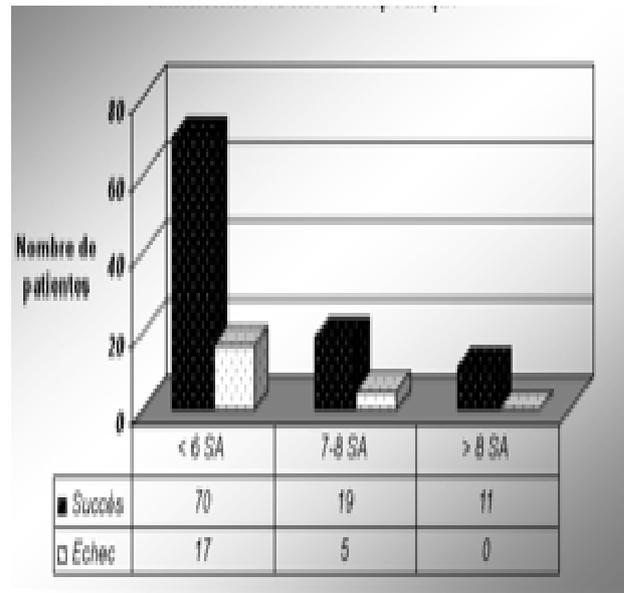


Figure 2 : Métrorragie et effet thérapeutique

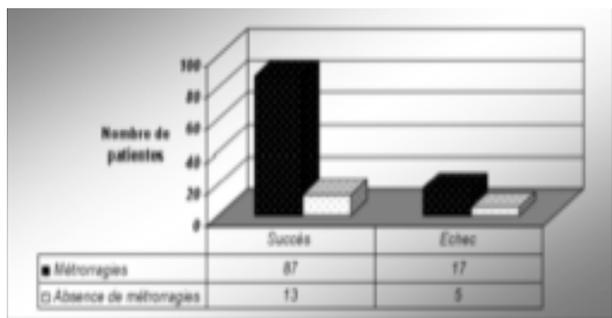


Figure 3 : Douleurs pelviennes et effet thérapeutique

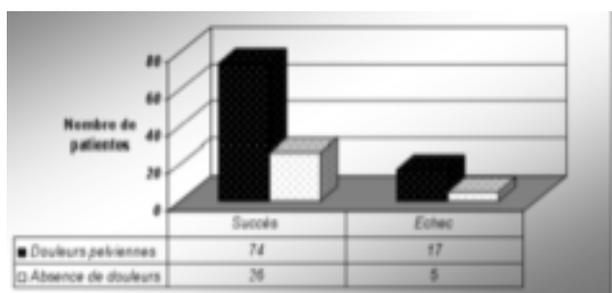


Figure 4 : Taille de la GEU et effet thérapeutique

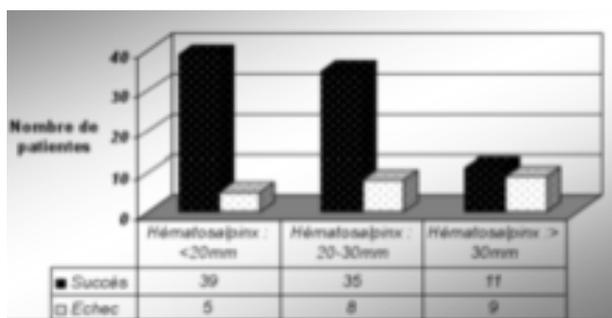
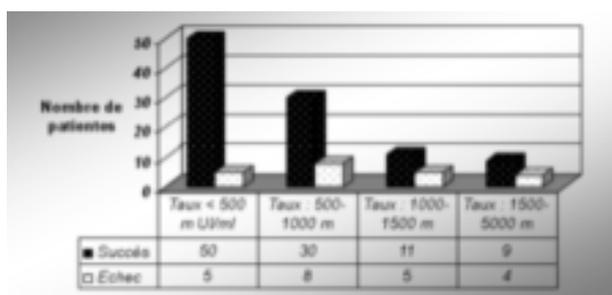


Figure 4 : Taux d' h CG et effet thérapeutique



DISCUSSION

Selon notre travail, le traitement médical appliqué sur 32.2 % des GEU diagnostiquées dans notre service est efficace dans 82 % des cas si les critères d'inclusion sont strictement respectés.

La réussite du traitement est limitée par la compliance des patientes et le caractère astreignant du suivi. La GEU est aujourd'hui détectée rapidement chez des femmes asymptomatiques, ce qui semble rendre un traitement médical plus approprié qu'un traitement chirurgical. Faire un choix de traitement médical chez une patiente porteuse d'une GEU doit être soutenu par des arguments solides, équilibrés qui doivent prendre en compte aussi bien les chances de réussite du traitement, que le confort et l'avenir obstétrical de la patiente. C'est dans les années 1980 que l'on introduit pour la première fois le méthotrexate (MTX) dans la prise en charge des GEU. Il s'agit d'une molécule cytotoxique qui interfère dans la synthèse de l'ADN et rompt le cycle de multiplication cellulaire. Il peut être utilisé par voie systémique ou locale et agit sur l'ensemble des possibles localisations d'une GEU.

Le traitement médical est dispensé dans la littérature dans 15 à 57 % des GEU [3-6]. Il est recommandé chez les patientes multi-opérées, avec un syndrome adhérentiel majeur, une obésité morbide, ou présentant une contre indication à l'anesthésie générale [7]. Il est également prescrit dans les localisations interstitielles ou angulaires, ou dans le traitement des maladies trophoblastiques persistances après traitement conservateur [8, 9]. Le traitement médical de référence dans la littérature est le méthotrexate. Ce traitement s'affirme comme une alternative tout à fait acceptable au traitement chirurgical conservateur avec des taux de succès, dans la littérature, de 65 à 95 % [10, 3, 4]. Plusieurs auteurs ont essayé de démontrer l'efficacité du traitement médical. Ainsi, ils ont pu montrer qu'il n'existe pas de différence entre le traitement conservateur médical ou chirurgical dans les taux de pathologie tubaire ou de grossesse intra-utérine ultérieure [11]. Ils ont même trouvé que les patientes ayant bénéficié d'un traitement médical unique montrent une forme physique meilleure que celles qui ont été opérées [12]. Dans les GEU non tubaires, les études portent sur peu de cas, mais rapportent des résultats suffisamment intéressants pour proposer d'emblée le traitement médical. L'intérêt vient alors de la difficulté chirurgicale de certaines localisations. Ces difficultés, source d'hémorragie parfois grave ou de chirurgie radicale, justifient le traitement médical sachant que les résultats vont de 60 à 94 % de réussite globale pour des localisations cornuales, cervicales ou sur cicatrices utérines [13]. Enfin, sur le plan du coût, le traitement médical est réputé plus économique [14]. Dans la littérature, le MTX est administré selon deux grandes voies d'abord : la voie générale et la voie locale. L'administration par voie parentérale a été la première utilisée dans le traitement de la grossesse extra utérine, essentiellement par voie intra musculaire (IM), mais également par voie intra veineuse. Une large majorité des études mettant en valeur l'efficacité du traitement médical a utilisé les doses uniques. Ces études montrent des taux de succès entre 65 à 95 % avec au moins 13 % des femmes qui vont avoir besoin d'une deuxième injection et moins de 1 % plus de deux. Le temps moyen de résolution varie entre 24 et 35 jours.

La surveillance échographique est Régulière. En effet, la résorption de l'hématosalpinx est lente et ne suit pas forcément

l'évolution des taux d'hCG. En revanche, en cas de recrudescence des douleurs, l'échographie vaginale devient irremplaçable pour évaluer l'importance de l'hématosalpinx et pour quantifier un hémopéritoine associé. En tant que tel, l'hémopéritoine est un critère échographique plutôt inquiétant. Certains auteurs se sont intéressés aux facteurs prédictifs de réussite du traitement médical. Le taux initial des hCG est probablement le facteur le plus important. Les échecs ont été retrouvés à partir d'un taux de β -hCG supérieur à 1000 UI/ml [15]. Dans d'autres études, le seuil se situait à moins de 9000 UI/L de β -hCG [15]. Il existe même des cas de GEU traités médicalement malgré des taux de β -hCG à 15000 [16]. Un seuil de 5000 était le plus recommandé. Un taux élevé de β -HCG est retrouvé de manière constante comme facteur prédictif d'échec.

La taille échographique de la GEU est parfois citée comme facteur limitant du succès du traitement médical. Pour Carson et Buster, une masse de plus de 4 cm impose un traitement chirurgical [13]. En revanche, dans les études de Lipscomb et al [14] et Millad et al [15] la taille de la GEU n'est corrélée ni à la réussite du traitement, ni à l'évolutivité de la grossesse. La présence d'un épanchement péritonéal n'apparaît pas être un facteur prédictif, dans notre série comme dans la littérature [16]. En revanche, la présence d'une activité cardiaque est présentée dans la littérature, corrélée à un taux de succès moindre [4, 15]. Elle est le reflet d'une grossesse évolutive, elle est généralement associée à un taux de β -HCG élevé. Pour des auteurs, la présence d'une activité cardiaque est considérée comme une contre-indication absolue au traitement médical [3]. Lipscomb et al ont pu trouver que le risque d'échec du traitement médical était quatre fois plus élevé chez les patientes ayant déjà eu une GEU [17].

Les effets indésirables du traitement médical que nous avons rencontré sont superposables à ceux de la littérature. Les plus

fréquents sont une élévation transitoire des transaminases, généralement asymptomatiques. Les complications graves du traitement médical sont exceptionnelles. Dès la négativation des taux d'hCG, nous préconisons en général une contraception orale pendant 2 à 3 mois, puis, pour celles qui ont un désir de grossesse, nous proposons une hystérosalpingographie pour connaître le taux de perméabilité tubaire qui est estimé aux alentours de 80 %. Le délai à respecter avant le début d'une nouvelle grossesse est débattu, pour notre part, nous donnons le feu vert après 3 mois à compter de la guérison. Aucune étude n'a signalé une augmentation du risque tératogène sur les grossesses ultérieures.

Les études s'intéressant à la fertilité après traitement médical montrent un pourcentage de grossesses vivantes et un pourcentage de GEU récidivantes sensiblement identiques aux pourcentages obtenus après un traitement chirurgical conservateur. Cependant, les deux populations ne sont pas totalement identiques et nous sommes en attente d'études randomisées plus importantes.

CONCLUSION

Le traitement conservateur médical a fait la preuve de son efficacité, aussi bien en terme de résolution de la GEU elle-même que de la fertilité ultérieure. Cette technique est reproductible, facile à utiliser par tous quand les règles d'inclusion, de doses et de suivis sont respectées. Cependant, toute GEU même asymptomatique ne doit pas être systématiquement traitée médicalement d'emblée. Les récidives impliquant une salpingectomie, une grossesse évolutive ou des taux de HCG élevés doivent être des arguments pour un traitement chirurgical.

Références

1. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37: 851-2
2. Garbin O, De Tayrac R, Fernandez H et al. Le méthotrexate dans le traitement médical des grossesses extra utérines non rompues. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ;32 :420-5.
3. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:774-9.
4. Canis M, Savary D, Pouly JL et al. Grossesse extra-utérine : critères de choix du traitement médical ou du traitement chirurgical. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:54-63.
5. Fernandez H, Pauthier S, Doumerc S et al. Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;63:25-9.
6. Vaissade L, Gerbaud L, Pouly JL et al. Comparaison coût-efficacité de la coelioscopie versus le traitement médical au méthotrexate à partir du registre des grossesses extra-utérines d'Auvergne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:447-58.
7. Goffinet F, Dreyfus M, Madelenat P. Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge de la grossesse extra-utérine. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:180-5.
8. Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I et al. Postoperative day 1 serum gonadotrophin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997;68:430-4.
9. Jourdain O, Fontanges M, Schiano A et al. Prise en charges des autres ectopies annexielles (cornuale, interstitielle, angulaire, ovarienne). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:93-100.
10. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:774-9.
11. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG et al. Predictors of success of Methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341:1974-8.
12. Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yazbek J et al. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:279-82.
13. Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 1993;329:1174-81.
14. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG et al. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999;341:1974-8.
15. Millad 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.
16. Gazvani MR, Baruah DN, Alfirevic Z et al. Mifepristone in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 1998;13:1987-90.
17. Lipscomb GH, Bran D, McCord LM et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose MTX. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1354-8.