

Grossesse extra-utérine rompue après un traitement médical par Méthotrexate (MTX) : A propos de trois observations avec revue de la littérature

[Ectopic pregnancy broken after medical treatment by Methotrexate (MTX) : Report of three cases with review of the literature]

*Youssef Benabdejil¹, Ghizlane Salek¹, Ihssane Hakimi¹, Khalid Guelzim¹, Jaouad Kouach¹⁻², Driss Moussaoui¹⁻², and
Mohammed Dehayni¹⁻²*

¹Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V, Rabat, Maroc

²Faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohamed V, Rabat, Maroc

Copyright © 2015 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Medical treatment of ectopic pregnancy (EP) is based on the administration of methotrexate (MTX). It concerns ectopic pregnancy with β -hCG <10000 without cardiac activity and applies to women informed, without history of ectopic pregnancy and who understand the predictive signs of break. These women should always be monitored until β -hCG negativity. The risk of tubal break persists throughout the treatment with MTX. The authors report three cases of ectopic pregnancy treated medically and whose evolution has been marked by a break. They talk through these cases about the indications and limitations of medical treatment and the risks of tubal break under medical treatment.

KEYWORDS: Ectopic, pregnancy, Methotrexate, tubal, break.

RESUME: Le traitement médical de la grossesse extra-utérine (GEU) repose sur l'administration du Méthotrexate (MTX). Il concerne les GEU peu évolutives (β -hCG < 10000 sans activité cardiaque) et s'applique aux femmes informées, compliantes, sans antécédent de GEU et qui comprennent les signes prédictifs de rupture. Celles-ci devront impérativement être surveillées jusqu'à négativation des β -hCG. Le risque de rupture tubaire persistant pendant toute la durée du traitement par MTX. Les auteurs rapportent trois cas de GEU traités médicalement et dont l'évolution a été marquée par une rupture. Ils discutent à travers ces trois observations les indications et les limites du traitement médical ainsi que les risques de rupture tubaire sous traitement médical.

MOTS-CLEFS: Grossesse, ectopique, Méthotrexate, rupture, trompe.

INTRODUCTION

La Grossesse extra-utérine (GEU) se définit par l'implantation d'une grossesse en dehors de l'utérus. Elle constitue la première cause de décès maternel au premier trimestre de la grossesse [1] et représente 10% de la mortalité maternelle totale [2]. Cette pathologie a la particularité de faire appel à un arsenal thérapeutique de plus en plus large allant de l'abstention thérapeutique au traitement chirurgical radical en passant par le traitement médical. Les auteurs rapportent deux cas de GEU rompue après l'instauration d'un traitement médical.

OBSERVATION 1

Mme B.J, âgée de 26 ans, de groupe sanguin B+, primipare, sans antécédents pathologiques notables, aux cycles réguliers, utilisant une contraception naturelle par méthode Ogino-Knaus, consulte aux urgences pour algies pelviennes aiguës légères et intermittentes latéralisées à droite depuis une semaine associées à des métrorragies minimales noirâtres sur un retard de règles d'un mois. L'examen clinique à son admission retrouve une patiente en bon état général, apyrétique, stable sur le plan hémodynamique. L'abdomen est souple sans défense ni contracture. Au speculum, le col est d'aspect sain avec un saignement minimal noirâtre endocervical. Le toucher vaginal combiné au palper abdominal retrouve une légère sensibilité latéro-utérine droite avec un utérus de taille normale sans « cri du Douglas ». Une échographie endovaginale met en évidence un utérus de taille normale, un endomètre à 8 mm, avec présence d'une image latéro-utérine droite (juxta-ovarienne) faisant 2/1,5 cm associé à une lame d'épanchement dans le Douglas. Un dosage de β -HCG plasmatique quantitatif retrouve un taux à 858 UI/L. Devant le tableau clinique paucisymptomatique de la patiente, le taux de β -HCG et l'absence de signes de gravité à l'échographie. La décision fut de reconvoquer la patiente après 48 h pour un contrôle clinique, biologique et échographique en la sensibilisant à consulter à la moindre anomalie. Elle ne revient qu'une semaine après, toujours paucisymptomatique avec persistance d'un fond douloureux pelvien léger et intermittent à droite associé à des métrorragies minimales. Le contrôle du taux de β -HCG plasmatique quantitatif au même laboratoire est revenu à 971 UI/L. L'échographie retrouve le même aspect qu'initialement. Devant le caractère indiscipliné de la patiente, on décide de l'hospitaliser et d'instaurer un traitement médical à base de MTX pour forte suspicion de GEU. Après un bilan préthérapeutique, revenu sans anomalie, comportant une NFS, un ionogramme sanguin complet avec fonction rénale et bilan hépatique, un TP-TCA. La patiente a reçu une injection unique en intramusculaire de MTX à la dose de 1mg/kg avec une supplémentation en acide folique par voie orale. La tolérance du MTX était bonne et la surveillance clinique au cours de l'hospitalisation a objectivé une disparition des métrorragies ainsi que de la douleur. Le contrôle β -HCG après une semaine est revenu à 606 UI/L, soit une diminution de 37,5% avec une échographie pelvienne stable. La patiente est sortie et reconvoquée après une semaine pour contrôle. Elle consulte en urgences deux jours après sa sortie pour algies pelviennes intenses latéralisées à droite. L'examen clinique à son admission retrouve une patiente aux conjonctives légèrement décolorées, normotendue, tachycarde à 100 batt/min, polypnéique. L'examen de l'abdomen retrouve une défense pelvienne avec au toucher vaginal un cri du Douglas. Une échographie endovaginale réalisée en urgence, objective un épanchement de grande abondance dans le Douglas d'aspect hétérogène, avec une image latéro-utérine faisant 2/ 2cm. La patiente est immédiatement emmenée au bloc opératoire pour forte suspicion de GEU rompue. Après mise en condition, une demande de sang à la réserve est réalisée, un bilan d'hémostase complet fait est revenu sans anomalie. L'hémoglobine est revenue à 10 g/dl. Le dosage de β -hCG plasmatique quantitatif récupéré en post-opératoire est revenu à 656 UI/L. Une mini-laparotomie de type Pfannenstiel est réalisée, à l'exploration on note la présence d'un épanchement de grande abondance avec des caillots de sang. Cet épanchement est estimé à 700 mL qui a été aspiré, avec présence d'une GEU ampullaire droite rompue et l'annexe gauche est d'aspect normal. Le geste chirurgical a consisté en un traitement radical (salpingectomie). L'hémostase était assurée et les suites post opératoires sont simples.

OBSERVATION 2

Mme G.M, nullipare âgée de 36 ans, de groupe sanguin O+, ayant dans ses antécédents une maladie de Basedow sous hormones thyroïdiennes, actuellement en euthyroïdie, un microadénome hypophysaire à prolactine sous inhibiteurs de la lactation. Elle a été opérée il y a 10 ans pour péritonite appendiculaire avec des suites post-opératoires simples. La patiente est suivie dans une structure privée pour infertilité primaire de 2 ans pour laquelle elle a bénéficié d'un traitement inducteur de l'ovulation pendant deux cycles. Elle consulte chez son gynécologue au privé pour un retard de règles de 5 semaines. Une échographie endovaginale faite a objectivé un utérus vide, un endomètre épaissi à 23mm, avec présence d'une image latéro-utérine droite de 1,5 cm et une fine lame d'épanchement dans le Douglas. Le dosage de β -hcg plasmatique quantitatif est revenu à 1100 UI/L. Le diagnostic de GEU a alors été retenu et la patiente adhérente à un traitement médical par MTX. Elle a reçu une dose unique de 1mg/kg en intramusculaire. Deux jours après, elle consulte dans notre formation pour des douleurs pelviennes latéralisées à droite associées à des métrorragies minimales noirâtres. L'examen clinique à son admission retrouve une patiente en bon état général, apyrétique, stable sur le plan hémodynamique. L'examen de l'abdomen retrouve une défense au niveau de la fosse iliaque droite. Au speculum, le col est d'aspect sain avec un saignement minimal noirâtre endocervical. Le toucher vaginal combiné au palper abdominal retrouve une sensibilité latéro-utérine droite et un « cri du Douglas ». Une échographie endovaginale réalisée en urgence, objective un épanchement de moyenne abondance dans le Douglas d'aspect hétérogène, avec une image latéro-utérine faisant 4/ 2cm. La patiente est immédiatement emmenée au bloc opératoire pour forte suspicion de GEU rompue. Après mise en condition, une demande

de sang à la réserve est réalisée, un bilan d'hémostase complet fait est revenu sans anomalie. L'hémoglobine est revenue à 10,2g/dl. Une mini-laparotomie de type pfanestiel est réalisée, à l'exploration on note la présence d'un hémopéritoine estimé à 800 mL avec présence d'une GEU ampullaire droite rompue, le reste de la trompe paraît de bonne qualité et l'annexe gauche est d'aspect normal. Le geste chirurgical a consisté vu le contexte d'infertilité et l'aspect normal du reste de la trompe en un traitement conservateur (salpingotomie). L'hémostase était assurée et les suites post opératoires simples. La patiente a bénéficié d'une surveillance hebdomadaire par dosage plasmatique quantitatif de β -hCG objectivant une décroissance avec négativation à 1 mois.

OBSERVATION 3

Mme R.D, âgée de 29 ans, de groupe sanguin A+, deuxième geste, primipare, sans antécédents pathologiques notables, aux cycles réguliers, utilisant une contraception naturelle par méthode Ogino-Knaus, consulte aux urgences pour algies pelviennes aiguës latéralisées à gauche depuis une cinq jours sans notion de métrorragies sur une aménorrhée de six semaines. L'examen clinique à son admission retrouve une patiente en bon état général, apyrétique, stable sur le plan hémodynamique. L'abdomen est souple sans défense ni contracture. Au speculum, le col est d'aspect sain sans saignement. Le toucher vaginal combiné au palper abdominal retrouve une légère sensibilité latéro-utérine gauche avec un utérus de taille normale sans « cri du Douglas ». Une échographie endovaginale met en évidence un utérus de taille normale, un endomètre à 10 mm sans image latéro-utérine ni épanchement pelvien. Un dosage de β -HCG plasmatique quantitatif retrouve un taux à 280 UI/ L. Devant le tableau clinique paucisymptomatique de la patiente, le taux de β -HCG et l'absence de signes de gravité à l'échographie. La décision fût de reconvoquer la patiente après 48 h pour un contrôle clinique, biologique et échographique en la sensibilisant à consulter à la moindre anomalie. Elle consulte après 48 heures avec apparition de métrorragies noirâtres sans aggravation de la douleur. Le contrôle du taux de β -HCG plasmatique quantitatif au même laboratoire est revenu à 471 UI/L. L'échographie endovaginale ne retrouve pas des signes d'aggravation. On décide d'hospitaliser la patiente et d'instaurer un traitement médical à base de MTX pour forte suspicion de GEU. Après un bilan préthérapeutique, revenu sans anomalie, comportant une NFS, un ionogramme sanguin complet avec fonction rénale et bilan hépatique, un TP-TCA. La patiente a reçu une injection unique en intramusculaire de MTX à la dose de 1mg/kg avec une supplémentation en acide folique par voie orale. La tolérance du MTX était bonne et la surveillance clinique au cours de l'hospitalisation a objectivé une disparition des métrorragies ainsi que de la douleur. Deux jours après l'injection du MTX, la patiente a présenté des douleurs abdomino-pelviennes diffuses et intenses. L'examen de l'abdomen retrouve une défense pelvienne avec au toucher vaginal un cri du douglas. Une échographie endovaginale réalisée en urgence, objective un épanchement de grande abondance dans le douglas d'aspect hétérogène. La patiente est immédiatement emmenée au bloc opératoire pour forte suspicion de GEU rompue. Après mise en condition, une demande de sang à la réserve est réalisée, un bilan d'hémostase complet fait est revenu sans anomalie. L'hémoglobine est revenue à 10,5 g/dl. Une mini-laparotomie de type pfanestiel est réalisée, à l'exploration on note la présence d'un épanchement de grande abondance avec des caillots de sang. Cet épanchement est estimé à 600 mL qui a été aspiré, avec présence d'une GEU ampullaire gauche rompue, le reste de la trompe paraît de bonne qualité et l'annexe gauche est d'aspect normal. Le geste chirurgical a consisté en un traitement conservateur (salpingotomie). L'hémostase était assurée. Les suites post opératoires sont simples. La patiente a bénéficié d'une surveillance hebdomadaire par dosage plasmatique quantitatif de β -hCG objectivant une décroissance avec négativation après trois semaines.

DISCUSSION

Le traitement médical de la grossesse extra-utérine (GEU) repose sur l'administration du Méthotrexate (MTX). Il permet d'éviter les risques liés à l'anesthésie et à la chirurgie. Ce traitement médical peut être réalisé dans les hôpitaux universitaires, il peut également être utilisé avec le même taux de succès dans les petites structures [3]. Notre première patiente a bénéficié d'une cure de MTX en milieu hospitalier alors que la deuxième l'a reçu dans un cabinet privé. Le MTX est un antimétabolite des acides nucléiques et un antagoniste de l'acide folique. Il inhibe la multiplication cellulaire. Les indications du traitement médical sont en première intention, la GEU pour laquelle le diagnostic ne nécessite pas de cœlioscopie (en l'absence de contre-indications absolues au traitement médical), les GEU peu évolutives (sans activité cardiaque, avec des β -HCG < 10000 UI/L voir 5000 UI/L [4] pour certains auteurs, et hématosalpinx < 4cm) [5]. Le traitement médical peut également être proposé dans certains cas particuliers : GEU sur trompe unique ou encore GEU interstitielle. En deuxième intention, le traitement par MTX permet de traiter les persistances de trophoblaste s'observant après traitement chirurgical conservateur.

Trois schémas thérapeutiques du MTX sont possibles. Le premier par injections répétées, comportant quatre injections intramusculaires de 1mg/kg de MTX à J0, J2, J4 et J6 associé à des injections intramusculaires de 0,1mg/kg d'acide folinique à J1, J3, J5 et J7. De J7 à J14, aucun médicament n'est prescrit. Un dosage d'hCG est réalisé à J14 et un échec est défini par un taux de β -hCG supérieur à 40% du taux initial [6]. Ce protocole reste néanmoins peu utilisé en raison de sa toxicité ; En effet, dans sa série, Hajenius observe 4% d'effets secondaires graves [6]. Dans une étude récente Alleyassin rapporte 28% de complications dans le groupe dose unique versus 37% dans le groupe injections multiples [7].

Le deuxième protocole repose sur une injection unique en intramusculaire de 50mg/m². C'est celui qui a été appliqué à nos deux patientes. Un dosage d'hCG est réalisé à J4 et J7. L'échec est défini si les β -hCG n'ont pas diminué de 15%, ou plus, à J7 par rapport au taux de J4 [8,9]. En cas d'échec, une deuxième injection est réalisée. Si les β -hCG ont diminué de 15% ou plus, le dosage est répété chaque semaine jusqu'à l'obtention d'une négativisation des β -hCG. Un maximum de trois injections de MTX à au moins une semaine d'intervalle est réalisé. A l'issue de ces trois injections, si les β -hCG ne diminuent pas, la patiente aura un traitement chirurgical. Pour notre première patiente, le dosage de β -hCG n'était pas réalisé à J4 mais on a obtenu à J7 une diminution de 37,5% par rapport au taux initial de β -hCG. Notre deuxième patiente n'a pas eu le temps de bénéficier d'un contrôle β -hCG ni à J4 et J7 puisqu'elle a rompue deux jours après l'administration du MTX.

Le traitement avec injection unique a été réalisé chez 393 femmes, le taux de succès d'une injection est de 79% et 8% des femmes ont besoin d'une deuxième injection (taux de succès total de 87%). Le taux de trompe perméable et la fertilité ultérieure sont identiques à celui du protocole d'injections multiples [10]. Une série de 51 femmes rapporte un taux de succès de 65% avec une injection et de 78% avec plusieurs injections [11]. Enfin une série comportant 350 cas [12] confirme ces résultats avec un taux de succès (sans chirurgie nécessaire) de 91%. Seul le taux initial de β -hCG est un facteur prédictif de réussite du traitement médical [13]. Récemment, l'étude d'Agostini fondée sur 129 patientes a montré qu'une diminution de 20% du taux de β -hCG entre J1 et J4, était un facteur de bon pronostic de réussite de MTX par injection unique (valeur prédictive positive de 97%) [14]. Une méta-analyse a comparé le protocole dose unique et doses multiples. Le taux global de succès du MTX a été de 89%. Le protocole dose unique a été associé à un taux significativement moins important de succès du traitement médical : 88,1% versus 92,7% dans le protocole doses multiples. Cependant, dans le groupe dose unique, les effets secondaires ont été moins importants : 31,3% versus 41,2% dans le groupe doses multiples [15]

Le traitement peut également être réalisé par injection de MTX in situ sous contrôle écho guidé ou sous coelioscopie. On injecte alors in situ 100mg de MTX [16]. Le taux d'efficacité est de 76% et les taux de grossesse intra-utérine, de perméabilité tubaire et de récurrence de GEU ne sont pas améliorés [10]. Une étude prospective a comparé la voie locale transvaginale sous contrôle échographique (1mg/kg) au MTX intramusculaire (1,5mg/m²). Le taux de réussite a été de 91,5% pour le groupe injection versus 71,4% pour le groupe intramusculaire [17]. L'avantage théorique de cette voie d'administration est de diminuer les effets secondaires du MTX [18]. En pratique, même avec cette voie, des effets secondaires ont été observés [16], de plus, cette voie nécessite une technique invasive.

Le MTX est un agent potentiellement toxique qui peut entraîner des accidents graves : myélotoxicité touchant les trois lignées, hépatotoxicité, atteinte pulmonaire à type de fibrose pulmonaire. Des effets mineurs peuvent exister : atteinte des muqueuses buccales et gastriques, photosensibilité. Dans la série de Hajenius [6], 61% des femmes ont présenté un effet secondaire mineur : conjonctivite (35%), nausées et vomissements (25%), stomatite (24%), cytolysé hépatique (6%) et cystite (4%). La supplémentation en acide folinique permet de limiter ces effets secondaires. Ces cas permettent de rappeler l'importance du bilan préthérapeutique qui doit systématiquement comprendre un interrogatoire avec recherche d'une maladie immunosuppressive, une numération formule plaquette, un bilan rénal et hépatique. La tolérance du MTX chez notre première patiente hospitalisée était bonne, elle a bénéficié d'un bilan pré-MTX sans anomalie et aucun effet secondaire n'a été observé.

Les contre-indications absolues du traitement médical sont : état hémodynamique instable, épanchement péritonéal extrapelvien (épanchement du cul-de-sac de Douglas comblant les gouttières pariétocoliques), absence de diagnostic médical, mauvaise compliance de la patiente au suivi, absence de compréhension des signes de rupture, contre indications du (MTX) : allaitement, immunodéficience, maladie hépatique (ASAT ou ALAT à deux fois la normale), insuffisance rénale, thrombopénie (<100000 $\text{él}/\text{mm}^3$), leucopénie (<2000 $\text{él}/\text{mm}^3$), anémie, maladie pulmonaire évolutive. Les contre-indications relatives sont représentées par ; activité cardiaque de la GEU présente ou un taux de β -hCG >10000 UI/L. Nos deux patientes n'avaient aucune de ces contre-indications.

Le risque de rupture tubaire persiste pendant toute la durée du traitement par MTX. La rupture peut survenir à des taux d'hCG compris entre 10 UI/l et 189720 UI/L [19]. Nos deux observations rejoignent cette donnée. La rupture peut survenir de quelques heures jusqu'à trois mois après le traitement par MTX. Notre première patiente a présenté une rupture 9 jours après l'injection du MTX et la deuxième patiente 2 jours après. Sur une série de 234 ruptures tubaires, Saxon a montré

qu'aucun élément d'anamnèse, clinique biologique ou échographique ne permettait d'isoler toutes les femmes à risque de rupture [20]. Mol a tenté de réaliser un modèle pour prédire le risque de rupture tubaire. Ce modèle inclut 13 paramètres dont les suivants : douleur abdominale, épanchement échographique du Douglas, âge gestationnel, taux de b-hCG. Dans ce modèle, l'existence d'une douleur abdominale, d'un épanchement du Douglas, d'un âge gestationnel supérieur à 10 semaines, d'un taux de b-hCG supérieur à 8500 UI/l entraîne une probabilité de rupture ou de saignement actif supérieur à 10%. Mol suggère de limiter le traitement médical aux patientes dont le risque de rupture est inférieur à 10%. Cette série est critiquable dans la mesure où elle repose sur l'étude de seulement 65 patientes. (L'étude saxonne qui ne retrouvait pas les mêmes résultats reposait sur 234 ruptures. Les critères utilisés sont mal définies ; Ainsi l'épanchement péritonéal est une variable binaire (oui/non) alors qu'il est aujourd'hui démontré que ce n'est pas son existence qui a une valeur diagnostique mais son volume. Dans une série de GEU récentes, 94% des patientes sans rupture tubaire avaient un épanchement péritonéal [21].

Toutes les femmes traitées par MTX doivent bénéficier d'une information sur les signes de la rupture tubaire qui doivent les emmener à consulter en urgence. La compliance au suivi doit être optimale, ce traitement doit être contre-indiqué chez les patientes qui ne peuvent comprendre ou suivre les conseils qui leur sont données. Jusqu'à négativation des b-hCG, les patientes doivent éviter les rapports sexuels. Les échographies endovaginales et les touchers vaginaux ne doivent pas être inutilement répétés.

CONCLUSION

Le traitement de la GEU rompue est chirurgical. Les indications du traitement médical par MTX restent bien limitées. Toutes les patientes ayant bénéficié de ce traitement devront impérativement être informées des signes prédictifs de rupture tubaire. Le risque de rupture tubaire persistant pendant toute la durée du traitement par MTX. Aucun marqueur n'est prédictif de la rupture tubaire qui peut survenir même avec des taux de b-hCG de moins de 100UI/L. L'aphorisme d'Henri Mondor reste toujours valable jusqu'à ce jour : « La grossesse extra-utérine y penser toujours, ce n'est pas y penser assez ».

RÉFÉRENCES

- [1] Fernandez H. Mortalité maternelle par hémorragie obstétricale. In : Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Bréart Géd. Mortalité maternelle par hémorragie obstétricale. Paris : INSERM, 1994 : 51-62.
- [2] Centers for disease control. Ectopic pregnancy. United States, 1988-1989. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1992;41:591-594.
- [3] Tolaymat LL. Reproductive potential after methotrexate treatment of ectopic gestation in a community hospital. J Reprod Med. 1999 Apr;44(4):335-8.
- [4] Conférence nationale des PU-PH en gynécologie-obstétrique. Collège national des gynécologues obstétriciens français. Paris: Masson; 2006
- [5] Canis M, Savary D, Pouly JL, Wattiez A, Mage G. Ectopic pregnancy: criteria to decide between medical and conservative surgical treatment?. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2003 Nov;32(7 Suppl):S54-63.
- [6] Hajenius PJ. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Lancet. 1997 Sep 13;350(9080):774-9.
- [7] 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 Jun;85(6):1661-6. Epub 2006 May 2.
- [8] 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 Jun;178(6):1354-8.
- [9] Kirk E, Condous G, Van Calster B, Haider Z, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. 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 Mar;22(3):858-63. Epub 2006 Nov 6.
- [10] Pisarska MD. Ectopic Pregnancy. Lancet 1998;351:1115-20.
- [11] Pietrzak Z, Augustyniak T, Szram K, Cieślak J, Mixa DM. Efficacy of methotrexate in the treatment of nonruptured ectopic pregnancy. A six year experience at Polish Mother's Memorial Institute. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Mar;78(3):258-9.
- [12] 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 Dec 23;341(26):1974-8.

- [13] Da costa soares R, Junior JE, Camano L. Increment in BHCG in the 48th period prior to treatment: A new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:319-24.
- [14] Agostini A, Blanc K, Ronda I, Romain F, Capelle M, Blanc B. Prognostic value of human chorionic gonadotropin changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):504-6. Epub 2007 Apr 6.
- [15] 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 Apr;101(4):778-84.
- [16] Tzafettas JM, Stephanatos A, Loufopoulos A, Anapliotis S, Mamopoulos M, Kalogeropoulos A. Single high dose of local methotrexate for the management of relatively advanced ectopic pregnancies. *Fertil Steril*. 1999 Jun;71(6):1010-3
- [17] Gervaise A, Capella-Allouc S, Audibert F, Rongièrès-Bertrand C, Vincent Y, Fernandez H. Methotrexate for the treatment of unruptured tubal pregnancy: a prospective nonrandomized study. *JSLs*. 2003 Jul-Sep;7(3):233-8.
- [18] Flo K, Bremnes RM, Maltau JM. Laparoscopic methotrexate treatment of ectopic pregnancy: feasibility, efficacy, safety and intrauterine pregnancy rates. *J Obstet Gynaecol*. 2000 May;20(3):292-6.
- [19] 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 Dec;84(6):1010-5.
- [20] Saxon D, Falcone T, Mascha EJ, Marino T, Yao M, Tulandi TA. Study of ruptured tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997 Jul;90(1):46-9.
- [21] 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 Jul;13(7):1987-90.