

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XXI  
publié le 3.12.1997**



*VINGT ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1997*

# LES TRAITEMENTS MÉDICAUX DES GROSSESSES EXTRA-UTÉRINES

P. BARBARINO-MONNIER\*

Nancy

## INTRODUCTION

Au cours des 2 dernières décades, l'incidence de la grossesse extra-utérine (GEU) a doublé, voire triplé dans la plupart des pays industrialisés [10]. Parallèlement, les circonstances de diagnostic de l'affection ont changé. En effet, une meilleure connaissance des facteurs de risque, l'amélioration des performances du dosage plasmatique de la  $\beta$ hCG et de l'échographie font que la GEU n'est plus un diagnostic d'exclusion et sa localisation est possible de plus en plus fréquemment avant le stade de la rupture et sans recours à la cœlioscopie. C'est pourquoi, depuis 1982, les alternatives au traitement chirurgical de la GEU se sont développées. Nous verrons successivement les molécules utilisables, leurs voies d'administration, les critères de choix et les modalités de surveillance.

\* Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique - Maternité Régionale de NANCY.

## LES MOLÉCULES DISPONIBLES

### A. Le méthotrexate (MTX)

Il s'agit de la première molécule prescrite dans le traitement non chirurgical de la GEU [78]. Elle reste actuellement la plus utilisée.

Le MTX est un antinéoplasique cytostatique, antifolinique, aboutissant à une carence en tétrahydrofolate et purine, substances indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Quelques études ont été menées sur les effets du MTX sur la muqueuse tubaire. Des études animales ont montré que l'épithélium tubaire n'était pas altéré mais il faut signaler que les trompes étaient saines, sans obstacle sur leur trajet [48, 53]. D'autres auteurs ont étudié l'histologie de la trompe lorsqu'une salpingectomie a dû être effectuée, après injection locale de MTX, soit en raison d'un échec du traitement médical, soit à distance de la GEU pour une autre pathologie. Aucun effet délétère du produit n'a été objectivé [42].

La prescription de MTX nécessite le respect des contre-indications qui sont :

- une thrombopénie inférieure à  $100\ 000/\text{mm}^3$  ;
- une élévation des enzymes hépatiques ;
- une créatininémie élevée ;
- une anomalie de la crase sanguine.

C'est pourquoi le bilan pré-thérapeutique doit comprendre une numération formule avec compte plaquettaire, un bilan hépatique, une créatininémie et une crase sanguine.

Ses effets secondaires sont essentiellement d'ordre hépato-gastro-entérologique (stomatite, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, élévation des enzymes hépatiques) et hématologique (leucopénie, thrombopénie). L'incidence de ces phénomènes varie selon la voie d'administration (systémique ou locale) et selon le schéma thérapeutique adopté (dose unique ou répétition des doses). Une revue de la littérature de Kooi et Kock [41] objectivait 21 % d'effets secondaires en cas de traitement par voie systémique et 2 % lors de l'administration locale du MTX. L'administration en dose unique de MTX a permis de réduire l'incidence de ces effets adverses [21, 77]. Exceptionnellement, ont été observées une pneumopathie après injection intramusculaire d'une dose de MTX [37] mais également après administration locale de MTX par cœlioscopie [69] et une alopecie réversible après injection d'une dose de MTX par voie intramusculaire [82].

En raison du mode d'action du MTX, plusieurs équipes ont recours à l'adjonction d'acide folinique pour minorer les effets secondaires. L'intérêt de cette attitude empirique est remis en cause par une étude pharmacologique récente de Fernandez et al. [22] objectivant des concentrations sériques résiduelles de MTX très faibles à T0 + 24 h et au delà, que le traitement ait été administré par voie locale ou intramusculaire.

## **B. Les prostaglandines**

Différentes molécules ont été utilisées. Il est préférable d'éviter les prostaglandines E2 en raison de leurs effets systémiques, notamment cardiovasculaires. Les prostaglandines F2 $\alpha$  ou leur dérivé 15-méthylé sont préférés en raison de leur dégradation plus lente, d'où une action plus prolongée. Ces molécules agissent à la fois localement par action vasoconstrictive et par effet antigonadotrope sur le corps jaune. D'autres mécanismes comme une action directe sur le trophoblaste et sur le site d'implantation pourraient être également en cause [31].

## **C. Le glucose hyperosmolaire**

Il convient d'utiliser une solution glucosée à 50 %. Les auteurs qui font état de l'utilisation de cette solution ont injecté la solution localement soit par cœlioscopie, soit par voie transvaginale sous échographie [26, 44, 46, 86]. Cette solution hyperosmolaire agit par action cytotoxique sur l'épithélium tubaire et le trophoblaste et constitue une alternative lors de contre-indications aux molécules précédentes.

## **D. Le chlorure de potassium**

L'intérêt de cette substance est double : elle peut être injectée localement sous contrôle échographique et ne présente pas de toxicité pour l'embryon intra-utérin en cas de grossesse hétérotopique [23]. Toutefois, son efficacité semble moins grande que les molécules précédentes.

## E. Autres molécules

Différentes substances ont été proposées. Leur prescription reste limitée soit en raison de leur aspect encore expérimental, soit parce que leur supériorité par rapport au MTX n'est pas prouvée.

L'actinomycine D a été proposée par Altaras et al. en 1988 [1]. Les anticorps monoclonaux anti-hCG ont également fait l'objet d'une étude préliminaire en phase I [25]. Les antiprogestérones (RU 486) n'auraient d'intérêt que pour faciliter le traitement chirurgical conservateur [7, 62]. Autre antimétabolite, l'étoposide a également été utilisé par voie orale [70]. Enfin, chez le rat, un traitement photothérapeutique après photosensibilisation par l'acide 5-aminolévulinique (ALA) a donné des résultats encourageants [83].

## LES VOIES D'ADMINISTRATION

Les premiers traitements ont été donnés par voie systémique, intraveineuse rarement [56], intramusculaire ou orale plus fréquemment. Puis les traitements par voie locale, soit sous contrôle échographique, soit en cours de cœlioscopie sont apparus avec le souci d'une action optimale pour un minimum d'effets secondaires.

### A. Les traitements par voie systémique

#### 1. La voie intramusculaire

La molécule la plus utilisée est le MTX. Les posologies ont été très variables selon les auteurs. Afin de limiter les effets secondaires et de diminuer la durée d'hospitalisation, la dose préconisée est actuellement de 1 mg/kg ou 50 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle en une injection unique [9, 27, 30, 32, 35, 73, 74, 76, 77]. Une revue de la littérature récente, donne un pourcentage de succès de 84 % après injection d'une seule dose de MTX sur une population de 540 patientes [84]. Cependant ont été rassemblées les patientes traitées par voie locale et par voie intramusculaire. Lorsque seules sont comptabilisées les patientes traitées par injection intramusculaire unique de MTX, le taux de succès est de 77,4 % (Tableau I). Toutefois, la fourchette des valeurs est grande (13,9 à 100 %), mais il est difficile de comparer directement les chiffres, car de nombreux paramètres interviennent sur le résultat (étude prospective ou rétrospective, critères d'inclusion...).

## TRAITEMENTS MÉDICAUX DES GEU

*Tableau I.*

*Résultats du traitement médical de la GEU par injection IM unique de MTX*

| Auteurs      | Année | Nbre de cas | Succès              | Grossesse post-traitement | Récidive GEU         |
|--------------|-------|-------------|---------------------|---------------------------|----------------------|
| Stovall [74] | 1989  | 36          | 5 (13,9 %)          |                           |                      |
| Stovall [76] | 1991  | 30          | 29 (96,7 %)         |                           |                      |
| Stovall [77] | 1993  | 120         | 113 (94,2 %)        | 39/49                     | 5/39                 |
| Glock [27]   | 1994  | 35          | 30 (85,7 %)         | 3/15                      | 0/3                  |
| Henry [32]   | 1994  | 61          | 52 (85,2 %)         |                           |                      |
| Hoppe* [35]  | 1994  | 19          | 19 (100 %)          |                           |                      |
| Corsan [9]   | 1995  | 44          | 23 (52,3 %)         |                           |                      |
| Gross [30]   | 1995  | 17          | 16 (94,1 %)         |                           |                      |
| Cohen [8]    | 1996  | 9           | 7 (77,8 %)          | 5/9                       | 0/5                  |
| Stika [73]   | 1996  | 50          | 32 (64 %)           |                           |                      |
| <b>Total</b> |       | <b>421</b>  | <b>326 (77,4 %)</b> | <b>47/73 (64,4 %)</b>     | <b>5/47 (10,6 %)</b> |

\* Après échec du traitement chirurgical conservateur

### 2. La voie orale

Le traitement par MTX par voie orale a fait l'objet de peu de travaux (Tableau II). Les posologies et les schémas thérapeutiques utilisés sont très variables, le plus souvent après échec d'un traitement coelioscopique conservateur [2, 34, 63, 66] et rarement en première intention [36]. Le MTX apparaît comme une alternative intéressante à une deuxième intervention. Dans tous les cas, la sécrétion d'hCG était faible. Aucun effet secondaire n'a été noté.

*Tableau II.*

*Résultats du traitement médical de la GEU par MTX par voie orale*

| Auteurs       | Année | Nbre de cas | Posologie MTX                                                                                  | Succès             |
|---------------|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Rivlin [66]   | 1985  | 1           | 5 mg/j pdt 5 j                                                                                 | 1                  |
| Higgins [34]  | 1986  | 1           | 15 mg/j pdt 5 j                                                                                | 1                  |
| Patsner [63]  | 1988  | 1           | 0,4 mg/kg/j pdt 5 j                                                                            | 1                  |
| Horne [36]    | 1989  | 8           | 0,3 mg/kg/j pdt 4 j                                                                            | 7                  |
| Bengtsson [2] | 1992  | 15          | 10 à 20 mg/j pdt 4 à 5 j<br>pour 5 patientes<br>15 mg 1j sur 2 (J1-J3-J5)<br>pour 10 patientes | 14                 |
| <b>Total</b>  |       | <b>26</b>   |                                                                                                | <b>24 (92,3 %)</b> |

## B. Les traitements par voie locale

Un des intérêts de cette voie thérapeutique est de diminuer les doses de produit injecté et de diminuer ainsi la fréquence et l'importance des effets secondaires toxiques.

### 1. L'injection locale échoguidée transvaginale

Feichtinger et Kemeter ont été les premiers à publier leur expérience sur le traitement local d'une GEU par MTX sous contrôle de l'échographie par voie vaginale [18].

Différentes molécules ont ensuite été utilisées. Le MTX reste la molécule la plus fréquemment employée (Tableau III) à des posologies très variables (de 10 mg à 50 mg). La posologie proposée par Fernandez est de 1 mg/kg, injectée par voie transvaginale échoguidée [21].

*Tableau III.  
Résultats du traitement médical de la GEU  
par injection de MTX sous échoguidage*

| Auteurs          | Année | Produit utilisé | Nbre de cas | Succès       | Grossesse post-traitement | Récidive GEU   |
|------------------|-------|-----------------|-------------|--------------|---------------------------|----------------|
| Feichtinger [17] | 1987  | MTX             | 1           | 1 (100 %)    |                           |                |
| Robertson [67]   | 1987  | MTX             | 12          | 5 (41,7 %)   |                           |                |
| Leeton [49]      | 1988  | MTX             | 2           | 2 (100 %)    |                           |                |
| Feichtinger [18] | 1989  | MTX             | 9           | 7 (77,8 %)   |                           |                |
| Ménard [54]      | 1990  | MTX             | 17          | 13 (76,5 %)  |                           |                |
| Tulandi [81]     | 1990  | MTX             | 4           | 3 (75 %)     |                           |                |
| Fernandez [20]   | 1991  | MTX-prosta.     | 21          | 14 (66,7 %)  |                           |                |
| Madelenat [52]   | 1992  | MTX             | 73          | 56 (76,7 %)  |                           |                |
| Tulandi [80]     | 1992  | MTX             | 40          | 28 (70 %)    | 4/11                      | 2/4            |
| Fernandez [21]   | 1993  | MTX             | 100         | 83 (83 %)    | 34/58                     | 3/34           |
| Fernandez [24]   | 1995  | MTX             | 20          | 19 (95 %)    | 6/10                      | 0/6            |
| Cohen [8]        | 1996  | MTX             | 11          | 10 (91 %)    | 4/11                      | 0/11           |
| Darai [12]       | 1996  | MTX             | 100         | 78 (78 %)    | 21/75                     | 6/21           |
| Yao [85]         | 1996  | MTX             | 19          | 15 (78,9 %)  |                           |                |
| Total            |       |                 | 429         | 334 (77,8 %) | 69/165 (41,8 %)           | 11/76 (14,5 %) |

Il faut également signaler que Davison et Leeton ont publié un cas de GEU traitée avec succès par ponction-aspiration simple du sac gestationnel sans adjonction de drogue [15].

Le recours à cette voie d'administration permet d'envisager le traitement ambulatoire de la GEU non rompue [53]. Toutefois il peut persister un doute

sur le site exact de la ponction. De plus, le fait de ne pas réaliser de cœlioscopie prive d'éléments de pronostic pour évaluer la fertilité ultérieure.

## 2. L'injection locale percœlioscopique

Dès 1987 également, apparaissent des travaux sur l'injection locale percœlioscopique de drogues dans le site de la GEU. Différentes molécules ont été utilisées. Certains auteurs ont eu recours à une injection préalable d'adrénaline au niveau du mésosalpinx pour amplifier l'action du MTX sur un tissu anoxique [40]. Les principales études sont résumées dans le tableau IV. Le taux de succès varie de 43 % à 100 % et est calculé à 84,2 % sur 387 patientes. Si seules sont comptabilisées les patientes traitées par MTX, le nombre total de patientes est de 288 et le taux de succès global de 82 %.

*Tableau IV.  
Résultats du traitement médical de la GEU  
par injection locale sous cœlioscopie*

| Auteurs       | Année | Produit utilisé  | Nbre de cas | Succès       | Grossesse post-traitement | Récidive GEU   |
|---------------|-------|------------------|-------------|--------------|---------------------------|----------------|
| Lindblom [50] | 1987  | Prostaglandines  | 9           | 9 (100 %)    |                           |                |
| Egarter [16]  | 1988  | Prostaglandines  | 18          | 16 (88,9 %)  |                           |                |
| Husslein [38] | 1989  | Prostaglandines  | 30          | 25 (83,3 %)  |                           |                |
| Lang [45]     | 1989  | Glu. hyperosmol. | 16          | 16 (100 %)   |                           |                |
| Pansky [61]   | 1989  | MTX              | 27          | 24 (88,9 %)  |                           |                |
| Stovall [74]  | 1989  | MTX              | 36          | 34 (94,4 %)  |                           |                |
| Zakut [87]    | 1989  | MTX              | 10          | 8 (80 %)     |                           |                |
| Kojima [39]   | 1990  | MTX              | 9           | 9 (100 %)    |                           |                |
| Kooi [40]     | 1990  | MTX/adrénaline   | 25          | 24 (96 %)    | 9/14                      | 0/9            |
| Lindblom [51] | 1990  | Prostaglandines  | 26          | 24 (92,3 %)  | 17/19                     | 6/17           |
| Mottla [55]   | 1992  | MTX              | 7           | 3 (42,8 %)   |                           |                |
| Pansky [60]   | 1993  | MTX              | 77          | 61 (79,2 %)  | 25/31                     | 4/25           |
| O'Shea [57]   | 1994  | MTX              | 29          | 26 (89,6 %)  |                           |                |
| Shalev [71]   | 1995  | MTX              | 44          | 27 (61,4 %)  | 15/27                     | 3/15           |
| Zilber [88]   | 1996  | MTX              | 24          | 20 (83,3 %)  | 13/16                     | 0/13           |
| Total         |       |                  | 387         | 326 (84,2 %) | 79/107 (73,8 %)           | 13/79 (16,4 %) |

L'injection percœlioscopique nécessite une intervention chirurgicale, intervention qui devra être renouvelée en cas d'échec du traitement médicalement.



### 3. *Les autres voies d'administration*

Après repérage par hystérosalpingographie, certains auteurs ont proposé l'injection de MTX dans la lumière tubaire par cathétérisme rétrograde sélectif [65].

Quelques équipes ont proposé l'injection de prostaglandines [43] ou de MTX [28, 68] par voie hystéroscopique.

D'autres, dans un cas de grossesse cervicale avec embryon vivant ont instillé dans le col une dose de MTX de 12,5 mg. Cette dose a été suivie d'une injection intramusculaire de MTX pendant 5 jours [59]. Ces techniques ne sont pas développées actuellement.

## LES CRITÈRES DE CHOIX

### A. **Choix du traitement médical**

Dans leur revue de la littérature, Kooi et Kock [41] ont conclu que l'incidence de la rupture tubaire était nettement liée au taux de  $\beta$ hCG de départ et plaçaient la limite à 10 000 mIU/ml. Le pourcentage de ruptures de la trompe était de 32 % au delà de ce seuil et de 3 % en dessous de ce seuil. Shalev et al. [71] ont ajouté un critère supplémentaire concernant la taille de l'œuf ectopique. Il n'existe pas à ce jour d'algorithme univoque. Différents paramètres doivent être pris en compte, les uns concernant la patiente et les autres concernant les caractéristiques de la grossesse ectopique.

Concernant la patiente, sont à prendre en compte son âge, son désir de grossesse ultérieure, ses antécédents infectieux, ses antécédents chirurgicaux, les contre-indications au traitement cœliochirurgical et la notion de récurrence. Quant aux caractéristiques de la GEU, 4 ordres de signes sont à prendre en considération :

- des signes cliniques faisant craindre un épanchement intrapéritonéal abondant (intensité des douleurs, état hémodynamique instable, défense abdominale);

- des signes paracliniques de saignement important (chute de l'hématocrite, hémopéritoine > 100 ml à l'échographie);

- des signes paracliniques (biologiques et/ou échographiques) traduisant une bonne évolutivité de la GEU (dosage initial de  $\beta$ hCG plasmatique > 5000 mUI/ml, taux de progestérone plasmatique > 5 ng/ml, hématosalpinx > 3 cm, notion d'une activité cardiaque embryonnaire au sein de la GEU);

## TRAITEMENTS MÉDICAUX DES GEU

– la localisation de la GEU. Certaines localisations ne sont pas ou sont difficilement accessibles au traitement cœliochirurgical : GEU interstitielle, angulaire, ovarienne, cervicale.

Fernandez et al. [21] ont proposé un score composé de 6 critères, chacun étant affecté d'un coefficient allant de 1 à 3 (Tableau V).

*Tableau V.*

*Score au diagnostic de GEU pour poser l'indication d'un traitement médical (D'après Fernandez et al. 1993 [21])*

|                              | 1        | 2           | 3          |
|------------------------------|----------|-------------|------------|
| Âge gestationnel (SA)        | > 8      | 7 - 8       | < 6        |
| Taux d'hCG (mUI/ml)          | < 1000   | 1000 - 5000 | > 5000     |
| Taux de progestérone (ng/ml) | < 5      | 5 - 10      | > 10       |
| Douleurs abdominales         | absentes | provoquées  | spontanées |
| Hématosalpinx (cm)           | < 1      | 1 - 3       | > 3        |
| Hémopéritoine (ml)           | 0        | 1 - 100     | > 100      |

L'indication du traitement médical est retenue si le score est < 12 avec un taux de succès de 85 %. Au-dessus de ce seuil, il est inférieur à 50 %.

Certains auteurs tiennent également compte de la présence ou non d'une activité cardiaque embryonnaire. Pour Stovall et Ling [77], les échecs du traitement médical sont de 14,3 % si l'activité cardiaque embryonnaire est objectivée à l'échographie et baissent à 4,7 % en l'absence d'activité cardiaque. Pour l'équipe de Madelenat, le constat d'une telle activité cardiaque fait proposer un traitement cœlioscopique [13].

D'autres travaux ont insisté sur la valeur pronostique du taux de progestérone plasmatique [5, 64]. Des taux de progestéronémie < 10 ou 15 ng/ml permettraient de mieux prévoir les succès d'un traitement par méthotrexate. Pour Corsan et al. [9], un taux de  $\beta$ hCG < 1500 UI/l ou une progestéronémie < 7 ng/ml permettent de prédire un succès du traitement par injection unique de MTX avec une valeur prédictive positive de 96,6 % et une valeur prédictive négative de 69,2 %.

Bien qu'aucun consensus précis n'existe sur les critères d'indication d'un traitement médical de la GEU, certains paramètres semblent plus volontiers corrélés avec un échec. Il s'agit d'un tableau douloureux abdominal marqué, de taux initiaux élevés de  $\beta$ hCG plasmatiques, d'un hématosalpinx volumineux (> 3 ou 4 cm) et de la présence d'une activité cardiaque embryonnaire.

## **B. Choix de la voie d'administration**

### **1. L'injection intramusculaire**

En première intention, elle est proposée lorsque les taux de  $\beta$ hCG plasmatiques laissent craindre une GEU évolutive alors qu'elle n'est pas visible à l'échographie [14, 21] ou lorsque les conditions anatomiques rendent hasardeux un geste à son niveau (localisation cervicale [75, 58], hyperstimulation ovarienne [6]).

En deuxième intention, elle est utilisée après échec du traitement conservateur chirurgical, sur le constat d'un taux persistant trop élevé de  $\beta$ hCG plasmatique 48 heures après l'intervention [35].

### **2. La voie orale**

Son intérêt réside essentiellement dans le fait que l'hospitalisation n'est plus nécessaire. Les doses employées sont faibles, d'où la bonne tolérance souvent observée. Toutefois, elle n'a été employée que dans des situations où le taux d'hCG était faible.

### **3. L'injection locale transvaginale échoguidée**

Le diagnostic de GEU doit être indiscutable et le sac gestationnel bien visualisé et accessible.

L'intérêt de la voie locale réside dans la concentration d'une grande quantité de produit au sein même du sac ectopique [19]. Toutefois des études sur la pharmacocinétique du MTX administré par voie locale ou par voie systémique objectivent des taux plasmatiques similaires de MTX [22, 72]. Une étude prospective randomisée a permis de conclure à une efficacité comparable des 2 voies d'administration avec une diminution des effets secondaires lors du traitement par voie locale.

Lorsque toutes les conditions sont réunies, l'injection échoguidée reste la voie de choix pour certains auteurs [19]. Par contre, d'autres préfèrent en première intention la voie systémique, plus simple de réalisation [8].

### **4. L'injection locale percœlioscopique**

Elle impose une cœlioscopie. Elle peut se concevoir lorsque le doute diagnostique avait conduit à l'intervention, devant une localisation du sac ectopique qui est difficile à traiter correctement par chirurgie cœlioscopique (GEU interstitielle, angulaire, ovarienne).

## C. Choix de la molécule

Le MTX est le plus fréquemment utilisé. Toutefois, dans certaines circonstances, il faudra avoir recours à une autre molécule. Il s'agit :

- des contre-indications au MTX (cf. supra);
- de la GEU hétérotopique : ce diagnostic doit être plus particulièrement évoqué dans le contexte de l'assistance médicale à la procréation. Le MTX étant potentiellement tératogène, le glucose hyperosmolaire ou le chlorure de potassium devront être utilisés.

## LA SURVEILLANCE

### A. À court terme

Elle nécessite une grande rigueur de la part des médecins et une bonne compliance de la patiente.

#### *1. Quelle que soit la molécule utilisée*

La surveillance est à la fois clinique et biologique.

Sur le plan clinique, la surveillance de l'état hémodynamique et de l'abdomen est importante. Il faut guetter l'apparition des signes d'une fissuration ou d'une rupture secondaire. Lorsque la patiente revient à son domicile, le repos est conseillé. La consommation d'alcool et les rapports sexuels doivent être limités. La patiente doit être informée d'une possible majoration des douleurs pelviennes 2 à 7 jours après l'injection, posant le problème du diagnostic différentiel avec le syndrome fissuraire. L'incidence de ce phénomène varie de 33 % à près de 60 % selon les études [27, 77].

La surveillance biologique est centrée sur des dosages réguliers de  $\beta$ hCG plasmatiques avec des schémas très voisins selon les équipes : à J2, J4, J6 puis toutes les semaines jusqu'à négatification complète [14] ; à J2, J5, J10 puis tous les 10 jours jusqu'à négatification complète [19] ; à J1, J4, J7 puis une fois par semaine jusqu'à négatification du dosage [77]. Après injection de MTX, une élévation transitoire des taux plasmatiques d'hCG entre J2 et J5 ou un plateau (persistant parfois 15 jours [79]) peuvent être observés. Cette élévation est appréciée dans 86 % des cas entre J1 et J4 pour Stovall et Ling [76] et dans 30 % des cas à J2 pour Darai et al. [14]. Le pic d'hCG peut atteindre, selon les auteurs jusqu'à 30 % [14] ou 40 % [19] du taux initial d'hCG. Le retour à la normale se situe en moyenne entre 23 et 35 jours selon les études [22, 27, 76]. Lorsque le taux d'hCG

n'évolue pas de façon habituelle, une deuxième injection, intramusculaire, de méthotrexate peut être indiquée si l'état général de la patiente le permet. Sinon le traitement chirurgical est alors pratiqué. Pour Stovall [77], la deuxième injection de méthotrexate est décidée lorsque le taux d'hCG augmente ou accuse une baisse inférieure à 15 % entre J4 et J7. Cette deuxième injection est également envisagée lorsque le taux d'hCG reste en plateau au cours des dosages hebdomadaires.

Certains auteurs ont effectué des contrôles échographiques itératifs après traitement médical de la GEU et n'ont pas trouvé de corrélation entre la baisse des taux d'hCG et l'image observée [3]. C'est pourquoi, en dehors de l'apparition ou d'une majoration franche des algies pelviennes, le contrôle régulier échographique n'est pas indiqué.

## **2. Traitement par méthotrexate**

La toxicité de la molécule doit être contrôlée par un bilan sanguin à J6 comportant une numération formule sanguine avec compte plaquettaire, une créatininémie, les transaminases hépatiques.

## **B. À long terme**

Le recours à un traitement médical de la GEU impose une surveillance à long terme. En effet, Zullo et al. [89] ont décrit 3 cas de complications (un hématosalpinx et deux hématoécèles) d'un traitement par injection systémique de MTX qui se sont révélés 3 à 5 mois après la normalisation du dosage de  $\beta$ hCG.

Chez ces patientes qui avaient a priori un désir de grossesse (cf. supra), il est important d'apprécier la perméabilité tubaire, le taux de grossesses intra-utérines et le taux de récives.

La perméabilité tubaire est évaluée le plus souvent 2 mois après la négativation du dosage de  $\beta$ hCG par une hystérosalpingographie. Le taux de perméabilités tubaires est compris entre 80 et 85 %, quels que soient la voie d'administration et le produit utilisé.

Le taux de conceptions est plus difficile à comparer d'une étude à l'autre, car le recul est très variable. Ce taux de conceptions varie de 42 % à 74 % selon les cas (Tableaux I, III, IV). Le taux de récives de la GEU évolue entre 10,6 % et 16,5 % (Tableaux I, III, IV).

## LE COÛT

Avec le développement de la chirurgie cœlioscopique, le traitement de la GEU est devenu moins onéreux que la prise en charge par laparotomie [4, 29].

Creinin et Washington [11] ont comparé les coûts d'une prise en charge chirurgicale par laparotomie et ceux d'un traitement médical par MTX, selon le protocole de Stovall en dose unique administrée par voie intramusculaire. La surveillance du dosage d'hCG a été prise en compte jusqu'à J 49. En estimant que 30 % des patientes qui présentent une GEU puissent bénéficier d'un traitement médical, avec un taux de succès de 95 %, ce traitement médical est estimé 24 % moins cher que le traitement chirurgical.

Une autre étude de Yao et al. [84] a comparé traitement médical par MTX et traitement cœlioscopique. Pour 80 patientes, réparties en 2 groupes de taille égale et avec un taux de succès du traitement médical de 90 %, le coût du traitement médical est significativement inférieur au coût de la cœlioscopie.

Une troisième étude récente de Hidlebaugh et O'Mara [33] a comparé le coût d'un traitement par laparotomie, par cœlioscopie et par MTX en dose unique par voie intramusculaire. Le traitement médical s'est avéré moins coûteux que le traitement chirurgical par laparotomie ou cœlioscopie.

Enfin, un travail de Lecuru et al. [47] a évalué le coût de la cœliochirurgie, du traitement médical par MTX en injection intramusculaire et par MTX injecté localement sous échoguidage. La cœliochirurgie et le traitement par injection locale de MTX ont des coûts comparables. Les auteurs retrouvent un intérêt économique au traitement par MTX intramusculaire avec un coût inférieur de 40 à 50 %.

## CONCLUSION

Le traitement médical de la GEU a acquis une véritable place à part entière dans l'arsenal thérapeutique de cette affection. Selon les critères pris pour poser l'indication de traitement médical, 35 à 50 % des patientes peuvent prétendre à un tel traitement. Dans des indications bien définies, ce traitement constitue une réelle alternative au traitement cœlioscopique.

## Résumé

*Dans des indications bien définies, le traitement médical de la grossesse extra-utérine (GEU) peut concerner 30 à 50 % des patientes et constitue ainsi une véritable alternative au traitement chirurgical. La molécule la plus utilisée est le méthotrexate. Elle est principalement administrée par voie systémique intramusculaire (une injection unique de 50 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) ou par voie locale transvaginale sous contrôle échographique. L'injection locale par voie perçalioscopique présente un intérêt dans certaines localisations de traitement chirurgical difficile. En cas de contre-indications au méthotrexate, le recours aux prostaglandines, au glucose hyperosmolaire ou au chlorure de potassium est possible. Les critères de choix du traitement médical ne font pas encore l'objet d'un consensus. Toutefois, un tableau douloureux abdominal marqué, des taux initiaux élevés de  $\beta$ hCG plasmatique, un hématosalpinx volumineux et/ou la présence d'une activité cardiaque embryonnaire sont les paramètres plus volontiers corrélés avec un échec du traitement médical de la GEU. Un tel traitement nécessite une surveillance médicale rigoureuse et une bonne compliance de la patiente. L'intérêt économique de ce traitement reste encore à prouver. Toutefois, le traitement par le méthotrexate intramusculaire semble le plus avantageux quant à son coût.*

## Bibliographie

1. Altaras M, Cohen I, Cordoba M, Ben-Nun I, Ben-Aderet N. Treatment of an interstitial pregnancy with actinomycin D. Case report. Br J Obstet Gynaecol, 1988; 95 : 1321-3.
2. Bengtsson G, Bryman I, Thorburn J, Lindblom B. Low-dose oral methotrexate as second-line therapy for persistent trophoblast after conservative treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol, 1992; 79 : 589-91.
3. Brown DL, Felker RE, Stovall TG, Emerson DS, Ling FW. Serial endovaginal sonography of ectopic pregnancies treated with methotrexate. Obstet Gynecol, 1991; 77 : 406-9.
4. Brumsted J, Kessler C, Gibson C, Nakajima S, Riddick DH, Gibson M. A comparison of laparoscopy and laparotomy for the treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol, 1988; 71 : 889-92.
5. Carson SA, Stovall T, Umstot E, Andersen R, Ling F, Buster JE. Rising human chorionic somatomammotropin predicts ectopic pregnancy rupture following methotrexate chemotherapy. Fertil Steril, 1989; 51, 593-7.
6. Chotiner HC. Nonsurgical management of ectopic pregnancy associated with severe hyperstimulation syndrome. Obstet Gynecol, 1985; 66 : 740-3.
7. Cingotti M, Moxhon E, Gandour A. Traitement de la grossesse extra-utérine par le RU 486. À propos d'un cas. Rev Fr Gynécol Obstét, 1990; 85 : 631-3.
8. Cohen DR, Falcone T, Khalife S, Hemmings R. Methotrexate : local severe intramuscular. Fertil Steril, 1996; 65 : 206-7.
9. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. Hum Reprod, 1995; 10 : 2719-22.
10. Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Épidé-

- miologie de la grossesse extra-utérine : fréquence et facteurs de risque. In : Grossesse extra-utérine, Fernandez H, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1997, 1-4.
11. Creinin MD, Washington AE. Cost of ectopic pregnancy management : surgery versus methotrexate. *Fertil Steril*, 1993; 60 : 963-9.
  12. Darai E, Benifla JL, Naouri M, Pennehouat G, Guglielmina JN, Deval B, Filippini F, Créquat J, Madelenat P. Transvaginal intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. Report of 100 cases. *Hum Reprod*, 1996; 11 : 420-4.
  13. Darai E, Sitbon D, Benifla JL, Deval B, Guglielmina JN, Filippini F, Créquat J, Madelenat P. Grossesse extra-utérine : critères du choix thérapeutique. *Contracept Fertil Sex*, 1995; 23 : 192-8.
  14. Darai E, Sitbon D, Benifla JL, Filippini F, Renolleau C, Panel P, Créquat J, Madelenat P. Grossesse extra-utérine : place du traitement médical. *Jobgyn*, 1996; 4 : 26-34.
  15. Davison G, Leeton J. Management of unruptured tubal pregnancy by aspiration of sac under ultrasound control. *Lancet*, 1988; 2 : 276.
  16. Egarter C, Husslein P. Treatment of tubal pregnancy by prostaglandins. *Lancet*, 1988; 1 : 1104-1105.
  17. Feichtinger W, Kemeter P. Conservative treatment of ectopic pregnancy by transvaginal aspiration under sonographic control and methotrexate injection. *Lancet*, 1987; 1 : 381-2.
  18. Feichtinger W, Kemeter P. Treatment of unruptured ectopic pregnancy by needling of sac and injection of methotrexate or PG E2 under transvaginal sonography control. Report of 10 cases. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 246 : 85-9.
  19. Fernandez H. Stratégie thérapeutique - Chapitre 8 : Traitement médical. In : Grossesse extra-utérine, Fernandez H, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1997, 54-9.
  20. Fernandez H, Baton C, Lelaidier C, Frydman R. Conservative management of ectopic pregnancy : prospective randomized clinical trial of methotrexate versus prostaglandin sulprostone by combined transvaginal and systemic administration. *Fertil Steril*, 1991; 55 : 746-50.
  21. Fernandez H, Benifla JL, Lelaidier C, Baton C, Frydman R. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy : 100 cases treated by primary transvaginal injection under sonographic control. *Fertil Steril*, 1993; 59 : 773-7.
  22. Fernandez H, Bourget Ph, Ville Y, Lelaidier C, Frydman R. Treatment of unruptured tubal pregnancy with methotrexate : pharmacokinetic analysis of local versus intramuscular administration. *Fertil Steril*, 1994; 62 : 943-7.
  23. Fernandez H, Lelaidier C, Doumerc S, Fournet P, Olivennes F, Frydman R. Non surgical treatment of heterotopic pregnancy : a report of six cases. *Fertil Steril*, 1993; 60 : 428-32.
  24. Fernandez H, Pauthier S, Doumerc S, Lelaidier C, Olivennes F, Ville Y. Ultrasound-guided injection of methotrexate versus laparoscopic salpingotomy in ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1995; 63 : 25-9.
  25. Frydman R, Fernandez H, Troalen F, Ghillani P, Rainhorn JD, Bellet D. Phase I clinical trial of monoclonal anti-human chorionic gonadotrophin antibody in women with ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1989; 52 : 734-8.
  26. Gjelland K, Hordnes K, Tjugum J, Augensen K, Bergsjø P. Treatment of ectopic pregnancy by local injection of hypertonic glucose : a randomized trial comparing administration guided by transvaginal ultrasound or laparoscopy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1995; 74 : 629-34.
  27. Glock JL, Johnson JV, Brumsted JR. Efficacy and safety of single-dose systemic methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1994; 62 : 716-21.
  28. Goldenberg M, Bider D, Oelsner G, Admon D, Mashiach S. Treatment of interstitial pregnancy with methotrexate via hysteroscopy. *Fertil Steril*, 1992; 58 : 1234-6.
  29. 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.
  30. Gross Z, Rodriguez JJ, Stalnakier BL. Ectopic pregnancy. Nonsurgical, outpatient evaluation and single-dose methotrexate



- treatment. *J Reprod Med*, 1995; 40 : 371-4.
31. Hahlin M, Bokström H, Lindblom B. Ectopic pregnancy : in vitro effects of prostaglandins on the oviduct and corpus luteum. *Fertil Steril*, 1987; 47 : 935-940.
32. Henry MA, Gentry WL. Single injection of methotrexate for treatment of ectopic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 1994; 171 : 1584-7.
33. Hidlebaugh D, O'Mara P. Clinical and financial analyses of ectopic pregnancy management at a large health plan. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1997; 4 : 207-13.
34. Higgins K, Schwartz MB. Treatment of persistent trophoblastic tissue after salpingostomy with methotrexate. *Fertil Steril*, 1986; 45 : 427-8.
35. Hoppe DE, Bekkar BE, Nager CW. Single-dose systemic methotrexate for the treatment of persistent ectopic pregnancy after conservative surgery. *Obstet Gynecol*, 1994; 83 : 51-4.
36. Horne LA, Younger JB. Low dose oral methotrexate therapy of presumed ectopic pregnancy (Abstr 0-020). Presented at the 45th Annual Meeting of The American Fertility Society, San Francisco, California, November 13 to 16, 1989. Published by The American Fertility Society, in the Program Supplement, 1989, p S9.
37. Horrigan TJ, Fanning J, Marcotte MP. Methotrexate pneumonitis after systemic treatment for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176 : 714-5.
38. Husslein P, Fitz R, Pateisky N, Egarter C. Prostaglandins injection for termination of tubal pregnancy : preliminary results. *Am J Perinatol*, 1989; 6 : 117-20.
39. Kojima E, Abe Y, Morita M Ito M, Hirakawa S, Momose K. The treatment of unruptured tubal pregnancy with intratubal methotrexate injection under laparoscopic control. *Obstet Gynecol*, 1990; 75 : 723-5.
40. Kooi S, Kock HCLV. Treatment of tubal pregnancy by local injection of methotrexate after adrenaline injection into the mesosalpinx : a report of 25 patients. *Fertil Steril*, 1990; 54 : 580-584.
41. Kooi S, Kock HCLV. A review of the literature on nonsurgical treatment in tubal pregnancies. *Obstet Gynecol Survey*, 1992; 47 : 739-49.
42. Kooi S, van Etten FHPM, Kock HCLV. Histopathology of five tubes after treatment with methotrexate for a tubal pregnancy. *Fertil Steril*, 1992; 57 : 341-5.
43. Kullander S, Maltau JM. Treatment of unruptured tubal pregnancy by an hysteroscopic procedure. *Acta Obstet Gynaecol Scand*, 1991; 70 : 247-8.
44. Laatikainen T, Tuomivaara L, Kaar K. Comparison of a local injection of hyperosmolar glucose solution with salpingostomy for the conservative treatment of tubal pregnancy. *Fertil Steril*, 1993; 60 : 80-4.
45. Lang P, Weiss PA, Mayer HO. Local application of hyperosmolar glucose solution in tubal pregnancy. *Lancet*, 1989; 2 : 922-3.
46. Lang PF, Weiss PA, Mayer HO, Haas JG, Hönlgl W. Conservative treatment of ectopic pregnancy with local injection of hyperosmolar glucose solution or prostaglandin-F2alpha : a prospective randomized study. *Lancet*, 1990; 336 : 78-81.
47. Lecuru F, Darles C, Viens-Bitker C, Taurelle R. Traitement des grossesses extra-utérines non rompues. Comparaison du coût des traitements médicaux et chirurgicaux. *Rev Prat Gynécobstét*, 1997; 15 mars 1977 : 19-21.
48. Lecuru F, Querleu D, Buchet-Bouverne B, Subtil D. The effect of tubal injection of methotrexate on fertility in the rabbit. *Fertil Steril*, 1992; 81 : 422-4.
49. Leeton J, Davison G. Nonsurgical management of unruptured tubal pregnancy with intra-amniotic methotrexate : preliminary report of two cases. *Fertil Steril*, 1988; 50 : 167-9.
50. Lindblom B, Hahlin M, Kallfelt B, Hamberger L. Local prostaglandin F2 $\alpha$  injection for termination of ectopic pregnancy. *Lancet*, 1987; 1, 776-7.
51. Lindblom B, Hahlin M, Lunderoff P, Thorburn J. Treatment of tubal pregnancy by laparoscope-guided injection of prostaglandin F2 $\alpha$ . *Fertil Steril*, 1990; 54 : 404-8.
52. Madelenat P, Naouri M, Crequat J, Pennehouat G, Michelat A. Traitement médical échoguidé de la GEU. Bilan après trois ans d'expérience Indications actuelles. *Soc Fr Gynécologie*, 17 février 1992.
53. Ménard A, Créquat J, Hauuy JP, Ferrand S, Cassuto G, Madelenat P. Vers un

traitement ambulatoire de la grossesse extra-utérine. *Contracept Fertil Sex*, 1990; 18 : 181-4.

54. Ménard A, Créquat J, Mandelbrot L, Hauuy JP, Madelenat P. Treatment of unruptured tubal pregnancy by local injection of methotrexate under transvaginal sonographic control. *Fertil Steril*, 1990; 54 : 47-50.

55. Mottla GL, Rulin MC, Guzeck DS. Lack of resolution of ectopic pregnancy by intratubal injection of methotrexate. *Fertil Steril*, 1992; 57 : 685-7.

56. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*, 1986; 154 : 1299-1306.

57. O'Shea RT, Thompson GR, Harding A. Intra-amniotic methotrexate versus CO<sub>2</sub> laser laparoscopic salpingotomy in the management of tubal ectopic pregnancy - a prospective randomized trial. *Fertil Steril*, 1994; 62 : 876-8.

58. Oyer R, Tarakjan D, Lev-Toaff A, Friedman A, Chatwani A. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Obstet Gynecol*, 1988; 71 : 469-71.

59. Palti Z, Rosenn B, Goshen R, Ben-Chirit A, Yagel S. Successful treatment of a viable cervical pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 161 : 1147-8.

60. Pansky M, Bukovsky J, Golan A, Avrech O, Langer R, Weinraub Z. Reproductive outcome after laparoscopic local methotrexate injection for tubal pregnancy. *Fertil Steril*, 1993; 60 : 58-7.

61. Pansky M, Bukovsky I, Golan A, Langer R, Schneider D, Arieli S, Caspi E. Local methotrexate injection : a nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1989; 161 : 393-6.

62. Paris FX, Henry-Suchet J, Tesquier L, Loysel T, Pez JP, Loffredo V, Roger M, De Brux J. Intérêt d'un stéroïde à action antiprogesterone dans le traitement de la grossesse extra-utérine. Résultats préliminaires. *Rev Fr Gynécol Obstét*, 1986; 81 : 33-5.

63. Patsner B, Kenigsberg D. Successful treatment of persistent ectopic pregnancy with oral methotrexate therapy. *Fertil Steril*, 1988; 50 : 982-3.

64. Ransom MX, Garcia AJ, Bohrer M, Corsan GH, Kemmann E. Serum progesterone as a predictor of methotrexate success in the treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1994; 83, 1033-7.

65. Risquez F, Mathieson J, Zorn JR. Twin pregnancy after diagnosis and treatment of ectopic implantation by retrograde selective salpingography and intraluminal methotrexate injection. *Fertil Steril*, 1990; 54 : 1168-70.

66. Rivlin ME. Persistent ectopic pregnancy : complication of conservative surgery? *Int J Fertil*, 1985; 30 : 10-14.

67. Robertson DE, Smith W, Craft I. Reduction of ectopic pregnancy by ultrasound methods. *Lancet*, 1987; 2 : 1524 .

68. Römer T, Grabow D, Bojahr B, Lober R. Treatment of an unruptured tubal pregnancy by an intratubal injection of methotrexate via hysteroscopy. *Gynaecol Endosc*, 1994; 3 : 193-5.

69. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J. Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1992; 80 : 520-1.

70. Segna RA, Mitchell DR, Misas JE. Successful treatment of cervical pregnancy with oral etoposide. *Obstet Gynecol*, 1990; 76 : 945-7.

71. Shalev E, Peleg D, Bustan M, Romano S, Tsabari A. Limited role for intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1995; 63 : 20-4.

72. Schiff E, Shalev E, Bustan M, Tsabari A, Mashiach S, Weiner E. Pharmacokinetics of methotrexate after local tubal injection for conservative treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1992; 57 : 688-90.

73. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy : Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 174 : 1840-8.

74. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1989; 51 : 435-8.

75. Stovall TG, Ling FW, Chapman Smith W, Felker R, Rasco BJ, Buster JB. Successful nonsurgical treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril*, 1988; 50 : 672-4.

76. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-dose methotrexate for treatment of

- ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1991; 77 : 754-7.
77. Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate : an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168 : 1759-65.
78. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate : report of a successful case. *Fertil Steril*, 1982; 37 : 851-2.
79. Thompson GR, O'Shea RT, Harding A. Beta HCG levels after conservative treatment of ectopic pregnancy : is a plateau normal? *Aust NZ Obstet Gynaecol*, 1994; 34 : 96-8.
80. Tulandi T, Atri M, Bret P, Falcone T, Khalife S. Transvaginal intratubal methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1992; 58 : 98-100.
81. Tulandi T, Brett P, Atry M, Senterman M. Treatment of ectopic pregnancy by transvaginal methotrexate administration (Abstr 194). Presented at the 37th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, St Louis, Missouri, March 21 to 24, 1990. Published by the Society for Gynecologic Investigation, in the Scientific Program and Abstracts, 1990, p 193.
82. Trout S, Kemmann E. Reversible alopecia after single-dose methotrexate treatment in a patient with ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1995; 64 : 866-7.
83. Yang JZ, Van Vugt DA, Malchior MF, Hahn PM, Reid RL. Photodynamic ablation of early pregnancy in the rat with 5-aminolevulinic acid : a potential new therapy for tubal ectopic pregnancy in the human. *Fertil Steril*, 1994; 62 : 1060-5.
84. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*, 1997; 67 : 421-33.
85. Yao M, Tulandi T, Falcone T. Treatment of ectopic pregnancy by systemic methotrexate, transvaginal methotrexate, and operative laparoscopy. *Int J Fertil Menopausal Stud*, 1996; 41 : 470-5.
86. Yeko TR, Mayer T, Parson AK, Maroulis GB. A prospective series of unruptured ectopic pregnancies treated by tubal injection with hyperosmolar glucose. *Obstet Gynecol*, 1995; 85 : 265-8.
87. Zakut U, Katz A, Dreval D, Bernstein D. Management of tubal pregnancy with methotrexate. *Br J Obstet Gynecol*, 1989; 96 : 725-8.
88. Zilberg U, Pansky M, Bukovsky I, Golan A. Laparoscopic salpingostomy versus laparoscopic local methotrexate injection in the management of unruptured ectopic gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175 : 600-2.
89. Zullo F, Pellicano M, Di Carlo C, De Stefano R, Mastrantonio P, Nappi C. Late complications after systemic methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancies : a report of three cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996; 70 : 213-4.