



Comparaison des différentes stratégies de prises en charge de la grossesse extra-utérine

Perrine Capmas

► **To cite this version:**

Perrine Capmas. Comparaison des différentes stratégies de prises en charge de la grossesse extra-utérine. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. <NNT : 2015PA11T031>. <tel-01174683>

HAL Id: tel-01174683

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01174683>

Submitted on 9 Jul 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Ecole Doctorale 420 de Santé Publique

THESE

pour l'obtention
du **DIPLOME DE DOCTORAT**
de l'Université **Paris-Sud XI**

en **Santé Publique – Epidémiologie**

Présentée et soutenue publiquement par
Perrine CAPMAS GOUSSAULT
Le 24 juin 2015

COMPARAISON DES DIFFERENTES STRATEGIES DE PRISES EN CHARGE DE LA GROSSESSE EXTRA-UTERINE

COMPARISON OF DIFFERENT MANagements OF ECTOPIC PREGNANCY

Directeurs de thèse :
Jean BOUYER
Hervé FERNANDEZ

JURY

Joël COSTE	Président
Damien SUBTIL	Rapporteur
Valériane LEROY	Rapporteur
François GOFFINET	Examineur
Jean BOUYER	Directeur de thèse
Hervé FERNANDEZ	Directeur de thèse

Statistiquement tout s'explique, personnellement tout se complique...

Daniel Pennac

Remerciements

Jean,

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse, que tu ne pensais surement pas si long. Merci pour ta disponibilité et pour le temps, au combien précieux que tu m'as consacré. Merci pour tes conseils toujours avisés et ta rigueur que j'espère acquérir au fil des années à ton contact.

J'espère sincèrement pouvoir continuer à travailler avec toi au delà de cette thèse sur de nouveaux projets ; je suis toujours novice en épidémiologie, j'ai encore grandement besoin d'être guidée.

Hervé,

Je te remercie pour ton soutien inébranlable, pour tes précieux conseils concernant ce travail mais plus largement au sujet de mon avenir hospitalier et universitaire. Merci surtout pour ta confiance sans faille. Ne prends pas ta retraite trop vite, j'ai encore des millions de choses à apprendre.

11 mai 2015

Pr Joël COSTE,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. C'est avec un profond respect et une grande admiration que je vous ai demandé de présider ce jury.

Mme Valériane LEROY,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur et de vous déplacer jusqu'à Villejuif pour évaluer ce travail de thèse alors que nous ne nous connaissions pas. Votre temps est précieux et je vous remercie de m'en accorder.

Pr Damien SUBTIL,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur. J'ai aimé travailler avec vous l'an dernier lors de RPC du CNGOF. Je sais votre occupation, merci de m'accorder votre attention.

Pr François GOFFINET

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Je vous dois un peu le goût de cette spécialité, c'est avec vous que j'ai fait ma première césarienne ; j'étais alors externe en D2 mais c'était il y a bien longtemps.

11 mai 2015

Merci à vous, mon « boys band », Frédéric, Aurélien, Nathan, Titouan et Raphael pour votre patience notamment ces derniers mois. Vous êtes ma raison de vivre, vous me le montrez un peu plus chaque jour.

Merci à toi, maman, de tes encouragements et de m'avoir donné goût à la recherche et à l'enseignement.

Merci à toi, papa, pour les « bonnes petites bouffes » qui font du bien grâce à ce qu'il y a dans l'assiette, dans le verre mais aussi dans ton savoir faire et ton plaisir d'en parler.

Merci à vous, Anne-Laure, Françoise et Charlotte pour les corrections et remarques linguistiques, sémantiques et orthographiques.

Merci enfin à toutes les patientes qui ont acceptées l'inclusion dans DEMETER pour nous avoir permis de réaliser ce travail.

Sommaire

Remerciements	3
Résumé	10
Mots clés :	12
Abstract	13
Keywords :.....	15
Valorisation scientifique	16
Articles publiés	16
Présentations orales	16
Présentations affichées	16
Chapitre d'ouvrage	16
Introduction	17
Le registre d'Auvergne	19
Différenciation GEU par « échec de contraception » et par « échec de reproduction »	20
Incidence de la GEU.....	20
Facteurs de risque de GEU	22
Guérison.....	26
Echec du traitement.....	26
Traitement médical par méthotrexate	27
Traitement chirurgical conservateur	27
Les différentes thérapeutiques pour la prise en charge des GEU	29
L'expectative	30
Le traitement médical par méthotrexate.....	32
Le traitement chirurgical conservateur	35
Le traitement chirurgical radical	38
Critères pour le choix du traitement	40
Activité de la GEU.....	41
Traitement des GEU peu actives.....	44
Traitement des GEU actives	46
Fertilité après prise en charge d'une GEU.....	47
Comparaison entre traitement chirurgical conservateur et traitement médical.....	47
Comparaison entre traitement chirurgical conservateur et traitement chirurgical radical.....	48
Récidive de GEU.....	49
Nécessité de recours à un traitement complémentaire	50
Délai de guérison.....	51
Préférences des patientes	52
Traitement chirurgical versus traitement médical par méthotrexate.....	52
Traitement chirurgical conservateur versus traitement chirurgical radical.....	53
Objectifs	55
Essai randomisé DEMETER	56
Critères d'inclusion et d'exclusion.....	58
Interventions	60
Le traitement médical	60
Le traitement chirurgical conservateur avec injection systématique postopératoire de méthotrexate.....	61
Le traitement chirurgical radical	61

Calcul du nombre de sujets.....	61
Randomisation	62
Fertilité et récurrence de GEU après traitement d'une GEU	63
Objectif.....	63
Matériels et méthodes	64
Résultats	65
Comparaison de la fertilité à 2 ans entre traitement médical et traitement chirurgical conservateur	70
Comparaison de la fertilité à 2 ans entre traitement chirurgical radical et traitement chirurgical conservateur	73
Récurrence de GEU.....	75
Discussion	76
Echec du traitement conservateur (médical ou chirurgical) - Nécessité de recours à un traitement complémentaire.....	85
Matériels et méthodes	86
Résultats	88
Discussion	93
Délai de guérison	98
Objectif.....	98
Matériels et méthodes	98
Résultats	99
Hormone humaine chorionique gonadotrophique :.....	99
Progestérone:	103
Discussion	104
Discussion.....	107
Perspectives	112
Coût.....	112
Préférence des patientes	112
Perspectives de nouvelles stratégies thérapeutiques.....	113
Conclusion	116
Bibliographie	118
Annexes.....	Erreur ! Signet non défini.

Table des tableaux

Tableau 1: Description du score de Fernandez	42
Tableau 2: Description du score de Elito.....	43
Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion des bras 1 et 2 de DEMETER.....	59
Tableau 4: Caractéristiques des patients de l'essai randomisé DEMETER, par groupe, dans le bras 1 (chirurgie conservatrice versus traitement médical) et bras 2 (chirurgie radicale versus chirurgie conservatrice).....	67
Tableau 5: Taux de grossesse intra-utérine spontanée après traitement médical ou traitement chirurgical conservateur : revue de la littérature et comparaison à l'essai DEMETER	80
Tableau 6: Taux de grossesse intra-utérine spontanée après traitement chirurgical conservateur ou radical : revue de la littérature et comparaison à l'essai DEMETER	82
Tableau 7 : Caractéristiques des patientes et taux de radicalisation du traitement chirurgical en cas de GEU traitée par chirurgie conservatrice.	90
Tableau 8 : Facteurs de risque de radicalisation des GEU peu actives en modèle univarié et multivarié	92
Tableau 9 : Facteurs de risque de radicalisation des GEU actives en modèle multivarié.....	92
Tableau 10: Taux d'échec immédiat après traitement chirurgical conservateur + méthotrexate postopératoire systématique et après traitement médical par méthotrexate protocole dose unique pour GEU publiés dans la littérature et de la série du bras 1 de DEMETER.....	94
Tableau 11 : Influence des taux initiaux d'hCG et de progestérone sur le délai de guérison après traitement médical et traitement chirurgical conservateur	103

Table des figures

Figure 1 : Localisation des différentes GEU.....	18
Figure 2 : Evolution de l'incidence de la GEU aux Etats-Unis entre 1970 et 1989, d'après Goldner et al (11).	21
Figure 3: Diagramme de flux des patientes.....	66
Figure 4: Comparaison de la distribution de l'âge entre les deux groupes de traitement dans le bras 1.	69
Figure 5 : Courbe de fertilité de Kaplan-Meier. Bras 1 de l'essai randomisé DEMETER comparant traitement médical et traitement chirurgical conservateur.	72
Figure 6: Courbe de fertilité de Kaplan-Meier. Bras 2 de l'essai randomisé DEMETER comparant traitement chirurgical radical et conservateur.	74
Figure 7 : Courbes de clairance de l'hCG chez l'ensemble des patientes au sein des deux groupes (chirurgie conservatrice et traitement médical)	100
Figure 8: Courbe moyenne de clairance de l'hCG entre les deux groupes de traitements (chirurgie conservatrice et traitement médical par méthotrexate) .	101

Résumé

Une grossesse extra-utérine est une grossesse implantée en dehors de la cavité utérine. Il existe quatre thérapeutiques pour leur prise en charge : l'expectative, le traitement médical par méthotrexate, le traitement chirurgical conservateur (salpingotomie) et le traitement chirurgical radical (salpingectomie). Le choix entre ces 4 traitements repose tout d'abord sur des critères de faisabilité (traitement médical et expectative sont par exemple exclus en cas de rupture tubaire). Ces critères de faisabilité peuvent être résumés par la notion d'activité de la GEU. Cette notion permet de différencier les grossesses extra-utérines peu actives pouvant bénéficier d'un traitement médical des grossesses extra-utérines actives requérant un traitement chirurgical.

Chaque traitement présente des avantages et des inconvénients et la principale question toujours en suspens concerne la fertilité après prise en charge d'une GEU. L'essai randomisé DEMETER a donc été conçu pour évaluer l'existence éventuelle d'une différence de fertilité de plus de 20% entre traitement médical et traitement chirurgical conservateur d'une part pour les GEU peu actives et entre traitement chirurgical conservateur et radical d'autre part pour les GEU actives.

Il n'y a pas de différence significative de plus de 20% de fertilité deux ans après la prise en charge d'une grossesse extra-utérine que ce soit pour les grossesses peu actives entre traitement médical et traitement chirurgical conservateur ou pour les grossesses actives entre traitement chirurgical conservateur et radical. Par ailleurs, cet essai a aussi permis de conclure à la supériorité, en terme d'échec immédiat, du traitement chirurgical conservateur avec injection postopératoire de méthotrexate par rapport au traitement médical pour la prise en charge des GEU peu actives. La plus grande efficacité

11 mai 2015

du traitement chirurgical conservateur est probablement majorée par l'injection postopératoire de méthotrexate.

Le taux de conversion d'un traitement chirurgical conservateur vers un traitement chirurgical radical est important : 10% dans le groupe des GEU peu actives et 21% (significativement plus élevé) dans le groupe des GEU actives. Enfin, Le délai de guérison est plus court après traitement chirurgical conservateur qu'après traitement médical.

Ces résultats couplés aux données de la littérature permettent d'élaborer des recommandations sur la prise en charge des grossesses extra-utérines. Notamment, pour les GEU peu actives avec un taux d'hCG inférieur à 5000UI/ml sans signe de rupture tubaire ou de défaillance hémodynamique, un traitement médical par méthotrexate doit être proposé sous réserve d'une bonne compliance de la patiente pour le suivi. Une prise en charge par chirurgie conservatrice reste une option valide. Dans ce cas, une injection postopératoire de méthotrexate sera réalisée systématiquement dans les 24 heures suivant l'intervention. Le traitement des GEU actives est chirurgical et la décision entre conservateur et radical a lieu en peropératoire. Enfin, une information aux patientes pourra être délivrée sur l'absence de différence de fertilité 2 ans après le traitement d'une GEU.

11 mai 2015

Mots clés :

Grossesse extra-utérine

Fertilité

Méthotrexate

Salpingotomie

Salpingectomie

Récidive

Essai randomisé

Abstract

An ectopic pregnancy is a pregnancy implanted outside uterine cavity. There are four different treatments to manage tubal ectopic pregnancy: expectation, medical treatment (methotrexate), conservative surgery (salpingotomy) and radical surgery (salpingectomy). The choice between these different treatments is based on feasibility criteria (medical treatment and expectation are not feasible in case of tubal rupture). These feasibility criteria can be summarized by activity of ectopic pregnancy. This activity allowed differentiating less active ectopic pregnancies that can be supported by medical treatment and active ectopic pregnancies that required surgery.

All of these treatments present advantages and disadvantages and the major unresolved issue concerns subsequent fertility after management of ectopic pregnancy. Randomized trial DEMETER has thus been designed to evaluate a difference of 20% between medical management and conservative surgery for less active ectopic pregnancy and between conservative and radical surgery for active ectopic pregnancy.

Differences for two years subsequent fertility after management of ectopic pregnancy were not more than 20% between medical management and conservative surgery for less active ectopic pregnancy as between conservative and radical surgery for active ectopic pregnancy. This trial also allowed concluding to the superiority of conservative surgery with a systematic postoperative injection of methotrexate compared to medical treatment for management of less active ectopic pregnancy. This superiority might be enhanced by postoperative methotrexate injection.

11 mai 2015

The conversion rate to radical surgery when a conservative surgery is decided is important: 10% for less active ectopic pregnancy and 21% (significantly higher) for active ectopic pregnancy. Recovery time is shorter after conservative surgery compared to medical management.

Results of DEMETER trial and literature review allowed giving guidelines for management of ectopic pregnancy. Less active ectopic pregnancy with hCG rate less than 5.000UI/l without tubal rupture or hemodynamic failure can be managed in first intention by medical treatment (methotrexate) if the women is assiduous to a close check. However, conservative surgery for less active ectopic pregnancy is a good option. A systematic postoperative injection of methotrexate in the 24 first hours after surgery should be recommended.

Active ectopic pregnancy has to be managed surgically and decision between conservative and radical surgery should be done in the operative room.

Finally, women have to be informed about the absence of difference between treatments for subsequent fertility.

11 mai 2015

Keywords :

Ectopic pregnancy

Fertility

Methotrexate

Conservative surgery

Radical surgery

Recurrence

Randomized trial

Valorisation scientifique

Articles publiés

Article 1

Fernandez H*, Capmas P*, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J; GROG.
Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. Hum Reprod. 2013 May;28(5):1247-53.

*à contribution égale

Article 2

Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. Fertil Steril. 2014 Mar;101(3):615-20.

Article 3

Capmas Perrine, Bouyer Jean, Fernandez Hervé. Ectopic pregnancy treated by conservative surgery with systematic postoperative injection of méthotrexate in everyday practice.

Soumis à publication

Autre

Lesavre M, Curinier S, Capmas P, Rabischong B, Fernandez H. Traitement de la GEU par méthotrexate. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2015 Feb 5.

Capmas P, Fernandez H. Effectiveness of gefitinib in combination with méthotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. In press

Présentations orales

- En langue anglaise :
 - ESGE 2010: Ectopic pregnancy: what is the most efficient treatment?
 - AAGL 2012: Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial
 - AAGL 2013 : Ectopic pregnancy: a prospective cohort on conservative surgical management with systemic postoperative injection of méthotrexate
- En langue française :
 - JPECG 2010 : Grossesse extra-utérine: un essai randomisé comparant traitement médical et traitement chirurgical conservateur.
 - AECG 2011 : Fertilité après grossesse extra-utérine : un essai randomisé.
 - SCGP 2013 : GROSSESSE EXTRA-UTERINE: traitement chirurgical conservateur avec adjonction systématique de Méthotrexate

Présentations affichées

- AECG 2011 : Fertilité après grossesse extra-utérine : un essai randomisé.

Chapitre d'ouvrage

Fertility after ectopic pregnancy. Perrine CAPMAS, Jean BOUYER, Hervé FERNANDEZ.

In Ectopic pregnancy : A clinical casebook. Togas Tulandi. Ed. : Springer

Introduction

Une grossesse extra-utérine (GEU) est une grossesse implantée en dehors de la cavité utérine (aussi appelée grossesse ectopique). L'implantation peut avoir différentes localisations comme indiquées sur la figure 1. Elle peut être tubaire le plus souvent mais aussi isthmique, cornuale, cervicale, sur cicatrice de césarienne, ovarienne ou abdominale.

La GEU tubaire est localisée dans la trompe de Fallope et représente 93% des GEU. Les autres localisations sont beaucoup moins fréquentes ; de l'ordre de 2% pour les GEU isthmiques, moins de 1% pour les GEU cornuale, cervicale et ovarienne et exceptionnelle pour les GEU abdominale. L'incidence de la GEU sur cicatrice de césarienne est encore difficile à évaluer, il s'agit en effet d'une pathologie dont l'incidence a augmenté avec l'augmentation récente des indications de césarienne.

La GEU tubaire peut être localisée dans l'isthme (12%), dans l'ampoule (70%) ou dans le pavillon (11%)(1).

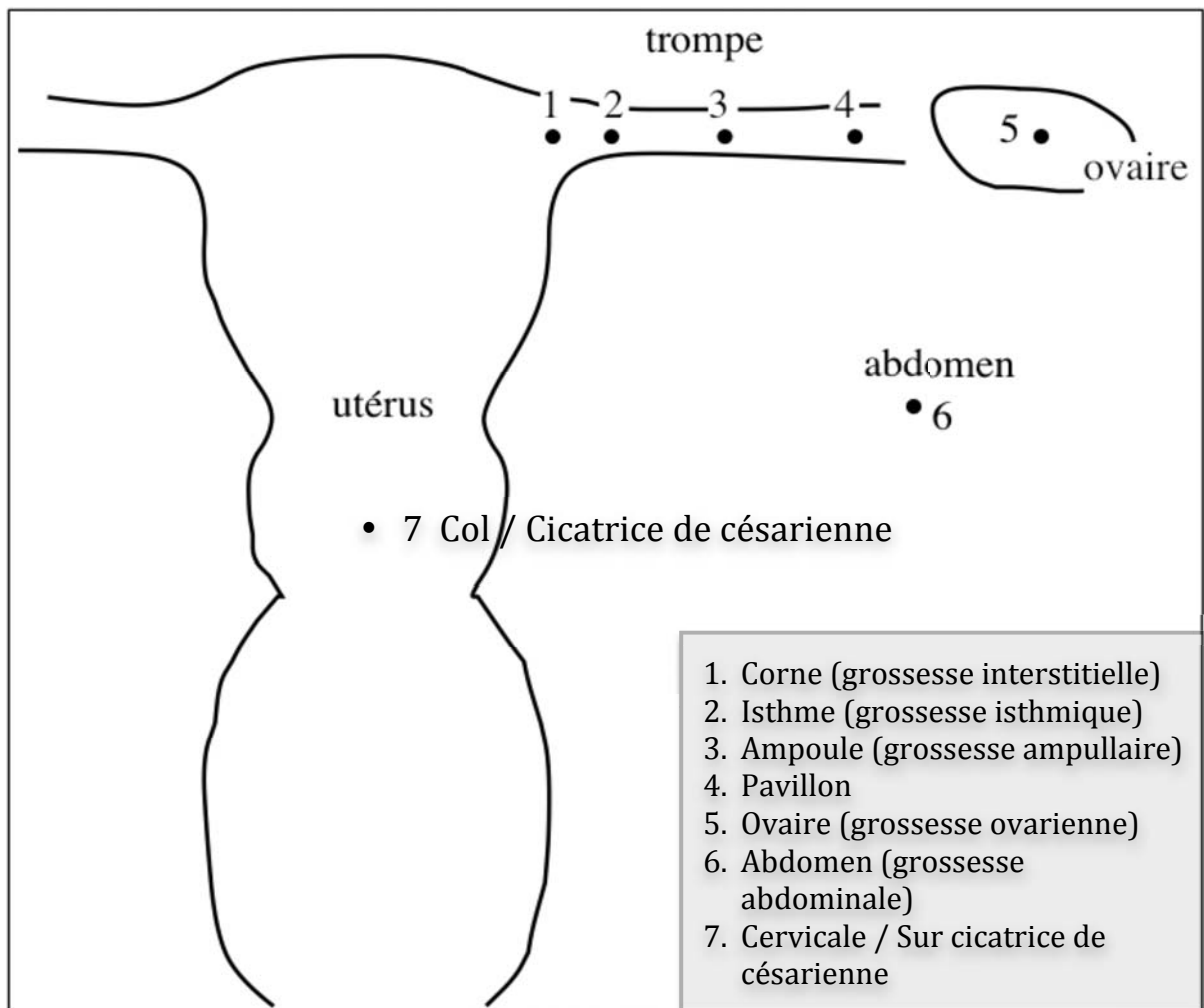


Figure 1 : Localisation des différentes GEU.

La GEU isthmique est située dans la portion intra-myométriale de la trompe ou corne utérine. Des imprécisions sémantiques sont souvent commises entre grossesse isthmique et grossesse cornuale. La grossesse cornuale est une grossesse ectopique chez une patiente possédant un utérus pseudo unicorne avec implantation de la GEU dans la corne rudimentaire (2).

Les données sur la GEU sont principalement des données cliniques obtenues à partir de patientes hospitalisées pour cette pathologie. Il s'agit surtout de données sur la

11 mai 2015

conduite et le résultat des traitements. Les données épidémiologiques en population viennent de pays où des statistiques nationales ou régionales de santé sont collectées en routine comme les pays du nord de l'Europe ou les Etats-Unis avec les CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Elles viennent aussi du registre des GEU en Auvergne qui a existé entre 1992 et 2008 et qui est un des seuls au monde de cette nature.

Le registre d'Auvergne

Le registre des GEU en Auvergne a fourni de nombreuses données en population, aussi bien sur le plan épidémiologique que sur la comparaison des prises en charge et sur la fertilité ultérieure. Il couvrait trois départements d'Auvergne (Allier, Puy-de - Dôme et Cantal) où toutes les patientes de 15 à 44 ans prise en charge pour une GEU dans l'un des 20 centres de cette région et résidant dans la région Auvergne étaient incluses et suivies jusqu'à l'âge de 45 ans pour évaluer leur fertilité ultérieure.

L'exhaustivité de ce registre estimée à 90% (3, 4), ainsi que la qualité des données recueillies ont permis de faire avancer les connaissances de l'épidémiologie de la GEU (5).

Les patientes incluses dans le registre répondaient à un questionnaire téléphonique tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans jusqu'à 45 ans. Les questions portaient principalement sur la recherche éventuelle d'une nouvelle grossesse et le cas échéant sur le succès de cette recherche, le recours à des traitements de l'infertilité et l'issue de la grossesse. La prise de contraception était aussi recensée.

11 mai 2015

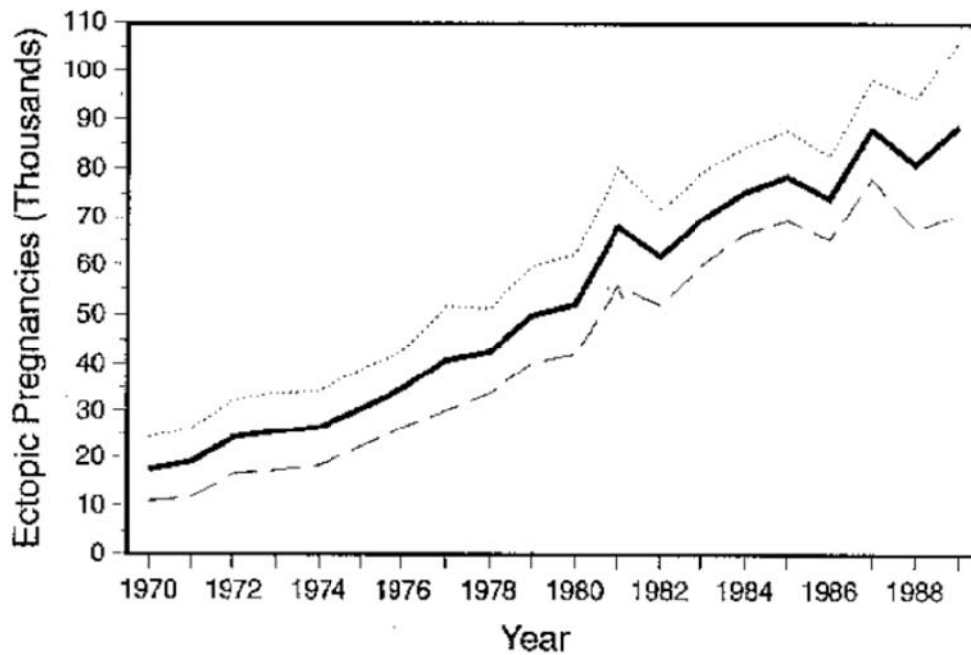
Différenciation GEU par « échec de contraception » et par « échec de reproduction »

Un des résultats importants du registre a été de montrer l'importance de distinguer deux catégories de GEU qui se différencient sur presque tous les points : facteurs de risque, évolution de la fréquence dans le temps, fertilité ultérieure. Il s'agit d'une part des GEU par « échec de contraception », environ 40% des cas, survenant chez des patientes sous contraception (dispositif intra-utérin, implant contraceptif ou contraception oestro-progestative) et d'autre part des GEU par « échec de reproduction », environ 60% des cas, survenues sans contraception avec un désir de grossesse manifeste (5).

Incidence de la GEU

Dans les années 1990, l'incidence de la GEU était de 100 à 175 GEU par an pour 100 000 femmes âgées de 15 à 44 ans (6, 7) soit environ 2 GEU pour 100 naissances. L'incidence de la GEU a connu de grandes variations lors des 30 dernières années avec une augmentation de fréquence très importante entre 1970 et 1990 (8-11). La figure 2 rapporte l'évolution de l'incidence des GEU aux Etats-Unis sur cette période.

Une des explications avancées pour justifier cette évolution de l'incidence est l'augmentation concomitante du tabagisme chez les femmes et de la modification des pratiques sexuelles entraînant une augmentation de la fréquence des infections sexuellement transmissibles.



*Dashed lines represent the upper and lower limits of 95% confidence intervals.

Figure 2 : Evolution de l'incidence de la GEU aux Etats-Unis entre 1970 et 1989, d'après Goldner et al (11).

Les données du registre d'Auvergne ont permis de constater un double phénomène sur la période suivante 1992-2001 :

- une décroissance significative des GEU sous contraception (probablement attribuable à la diminution de la contraception par dispositif intra-utérin et/ou à l'utilisation plus fréquente du dispositif intra-utérin à la progestérone dont l'efficacité contraceptive est meilleure)
- une augmentation significative des GEU sans contraception (probablement attribuable à une recrudescence des infections génitales) (12, 13).

Facteurs de risque de GEU

Plusieurs facteurs de risque de GEU ont été identifiés. Pour les GEU par « échec de contraception », le dispositif intra-utérin (DIU) est souvent considéré comme un facteur de risque majeur. En effet, le risque de GEU chez les patientes porteuses d'un DIU est 10 fois supérieur à celui des patientes sans contraception dans les études cas-témoins où les témoins sont des femmes enceintes de GIU (14, 15). Cependant, les patientes utilisant le DIU comme contraception ont un risque moindre de grossesse que les patientes sans contraception, ce qui se traduit aussi par un risque moindre de GEU (1,6 fois moins de risque). Ces résultats apparemment contradictoires reflètent la capacité contraceptive du DIU. En pratique, le DIU prévient mieux les GIU que les GEU (99,5% versus 95%) (16).

Il semble y avoir d'autres facteurs de risque et des facteurs protecteurs de GEU pour les GEU sous contraception par DIU même si ils n'ont été rapportés que dans une étude et mériteraient d'être confirmés. Les facteurs de risque semblent être les antécédents de fausse couche spontanée (FCS), de contraception par DIU et de pathologie tubaire, le fait que le DIU soit un DIU à la progestérone, de sa pose moins d'un mois après la grossesse précédente, de la durée de l'utilisation du DIU en place et de la consultation pour douleurs pelviennes après la pose. En revanche, l'antécédent d'infection génitale basse traitée, l'antécédent de contraception hormonale, la consommation de paracétamol ou d'aspirine avant la grossesse et le déplacement du DIU semblent être des facteurs protecteurs (17).

Pour les GEU par « échec de reproduction », survenant donc chez des patientes avec désir de grossesse, les principaux facteurs de risque sont l'antécédent d'infection génitale (18) ou de chirurgie tubaire (19), le tabac (20, 21) et l'âge (8, 10).

La prise en charge des GEU est une urgence en raison du risque de rupture tubaire conduisant à un hémopéritoine avec mise en jeu rapide du pronostic vital de la femme. En effet, la grossesse extra-utérine reste pourvoyeuse d'une mortalité représentant 4,9% de la mortalité maternelle dans les pays développés (22). En France, environ 3,5% des décès maternels liés à la grossesse entre 2001 et 2006 sont dus à une GEU (soit 16 décès sur 462 décès maternels sur une période de 6 ans) (23). En considérant qu'il y a environ 20 000 GEU par an en France, soit 120 000 GEU sur la période de 6 ans, cela donne donc un taux de mortalité par GEU de l'ordre de 1,3 pour 10 000. La mortalité persiste principalement en raison de diagnostic tardif. Une fois la prise en charge débutée, la guérison est quasi systématique avec en pratique très peu d'échec de la prise en charge.

Les GEU sont parfois de diagnostic difficile notamment initialement. Le diagnostic repose sur la visualisation d'une masse latéro-utérine. En l'absence de masse latéro-utérine, une élévation du taux d'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) associée à une vacuité utérine ne permet pas de poser le diagnostic de GEU. On parle alors de grossesse de localisation indéterminée (GLI) qui est une entité regroupant initialement des grossesses intra-utérines évolutives ou non et des GEU. C'est l'évolution qui va permettre de faire la part entre les différents diagnostics (24). La prise en charge des GLI repose donc sur une surveillance clinico-biologique (incluant le taux d'hCG) et échographique, toutes les 48 heures jusqu'à la confirmation d'un des diagnostics.

Les performances des outils diagnostics tels que l'échographie, le dosage de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) se sont en permanence améliorées permettant une précocité du diagnostic et de la prise en charge favorable à une

11 mai 2015

diminution de la mortalité. Un autre facteur de précocité du diagnostic est le contexte français où malgré un nombre important de grossesses non prévues voire non désirées (environ 1/3)(25), les patientes consultent dès les premiers symptômes anormaux. Les diagnostics de GEU sont d'ailleurs faits une semaine plus précocement en France que dans d'autres pays, ce qui se traduit par un taux de rupture tubaire moindre (21% en population française contre 34% au Canada et 37,9% en Turquie et 39% aux Etats-Unis) (26-29). Ces différences sont probablement expliquées en partie par une plus grande facilité d'accès aux soins en France que dans de nombreux pays.

Dans ce contexte de prise en charge précoce des grossesses extra-utérines et de très faible mortalité, l'attention des cliniciens s'est tournée vers d'autres préoccupations telles que :

- La préservation de la fertilité des femmes,
- Le délai de guérison
- La satisfaction des patientes.

La chirurgie radicale (ablation de la trompe atteinte) n'est plus systématiquement nécessaire et quatre types de thérapeutiques (décrites en détail plus loin) permettent de prendre en charge ces grossesses:

- La surveillance simple (ou expectative),
- Le traitement médical par méthotrexate,
- Le traitement chirurgical conservateur
- Le traitement chirurgical radical.

11 mai 2015

Avant d'aborder la comparaison de ces prises en charge nous allons définir précisément les critères de choix entre les traitements et, tout d'abord, ce qu'on entend par succès ou échec d'un traitement de la GEU.

Guérison et échec du traitement

La prise en charge d'une GEU nécessite parfois la succession de plusieurs traitements (par exemple, traitement médical initial avec recours secondaire à la chirurgie ou inversement, traitement chirurgical premier avec nécessité d'un complément de traitement médical). Si finalement, la guérison de la GEU est toujours (ou quasiment toujours) obtenue, il peut donc y avoir échec du ou des traitements intermédiaires. Pour pouvoir comparer les taux d'échec de ces traitements, mais aussi les délais de guérison, il est donc nécessaire de définir précisément ce qu'on qualifie de guérison et d'échec du traitement.

Guérison

Le taux d'hCG (hormone sécrétée par le trophoblaste) est actuellement le critère de surveillance validé pour définir la guérison après une GEU. La guérison est définie par la diminution du taux d'hCG sous le seuil de 2UI/l.

Echec du traitement

La notion d'échec est double. Il y a tout d'abord l'échec du traitement qui conduirait à une absence de guérison. Extrêmement rare, ce type d'échec correspond en fait au décès de la patiente. La deuxième notion d'échec peut survenir pour chaque traitement pris séparément. Il s'agit de la nécessité de recourir à un traitement complémentaire pour obtenir la guérison.

11 mai 2015

Dans le cas d'un traitement chirurgical radical (salpingectomie), le recours à un traitement complémentaire pour obtenir la guérison est exceptionnel, et aucune surveillance particulière systématique n'est réalisée après traitement radical. Quelques cas ont été rapportés de persistance de trophoblaste après traitement radical, mais il s'agit d'un phénomène exceptionnel. A l'autre extrême, la prise en charge de la GEU par l'expectative conduit à un échec dès lors qu'un traitement (autre que la surveillance simple) est requis pour obtenir la guérison.

La notion d'échec concerne donc principalement (et presque exclusivement) les traitements conservateurs (expectative mais aussi traitement médical par méthotrexate et chirurgical conservateur par salpingotomie).

Traitement médical par méthotrexate

Pour cette thèse, l'échec du traitement médical est défini par le recours à un traitement complémentaire chirurgical pour obtenir la guérison. Le recours à des injections multiples de méthotrexate n'est pas considéré comme un échec. Cependant cette définition de l'échec n'est pas unanime et variable selon les équipes et donc selon les études. Certains considèrent la nécessité de réinjection de méthotrexate au-delà du protocole initial (une, deux, trois ou quatre doses de méthotrexate) comme un échec (30).

Traitement chirurgical conservateur

La nécessité d'une thérapeutique additive (injection de méthotrexate ou réintervention) après l'intervention est considérée comme un échec du traitement ; à l'exclusion des injections de méthotrexate postopératoires systématiques utilisées par

11 mai 2015

certaines équipes. L'échec du traitement chirurgical conservateur (salpingotomie) est aussi appelé persistance de trophoblaste ; il s'agit en réalité de la persistance de cellules trophoblastiques se développant à nouveau dans la trompe ou sur le péritoine (implant trophoblastique) et conduisant à une réascension du taux d'hCG et éventuellement à une symptomatologie douloureuse associée. La persistance de trophoblaste nécessite un traitement complémentaire qu'il soit médical (injection de méthotrexate) ou chirurgical.

Les différentes thérapeutiques pour la prise en charge des GEU

Il existe quatre thérapeutiques pour la prise en charge des GEU tubaires : l'expectative, le traitement médical par méthotrexate, le traitement chirurgical conservateur (salpingotomie) ou radical (salpingectomie). Cependant, sous une apparente classification simple des méthodes de prise en charge de la GEU, il existe de multiples protocoles de traitement avec parfois un recours d'emblée à différentes thérapeutiques. Pour le traitement médical par exemple, il existe différentes voies d'abord (intramusculaire ou in situ) mais aussi différents protocoles d'injection, qui seront détaillés plus loin. La multiplicité des protocoles rend la revue de la littérature et la comparaison des traitements difficile. De la même manière, le traitement chirurgical peut être réalisé par laparotomie ou par coelioscopie même si la coelioscopie dans cette indication a largement pris le dessus et que la laparotomie devient rare. Les indications persistantes de la laparotomie sont principalement les échecs de la voie d'abord coelioscopique, les cas de mauvaise tolérance ou de contre-indication à la coelioscopie ; elle reste cependant parfois indiquée en cas d'urgence vitale immédiate avec choc hémorragique et instabilité hémodynamique. Enfin, le traitement chirurgical conservateur est dans certains protocoles associé à une injection postopératoire systématique de méthotrexate et la discussion de la pertinence de cette injection sera abordée plus loin.

La multiplicité des traitements disponibles pour la GEU et la préférence de chaque équipe pour une ou plusieurs de ces prises en charge conduit à une littérature très hétérogène et difficile à analyser. Ce chapitre présente les différentes prises en

11 mai 2015

charge décrites dans la littérature et aborde aussi les taux de succès, avantages et inconvénients de chacune.

L'expectative

La surveillance jusqu'à guérison est une bonne option pour certaines GEU. Initialement, l'expectative était utilisée pour les grossesses de localisation indéterminée (GLI) dans lesquelles le diagnostic final est parfois une grossesse intra-utérine, évolutive ou arrêtée et parfois une grossesse extra-utérine. La prise en charge par l'expectative pour les GLI a permis de constater que, dans certains cas, la surveillance était suffisante y compris pour des GEU peu évolutives. Tout comme les grossesses intra-utérines, les GEU peuvent s'interrompre sans intervention médicale et donc ne pas nécessiter de traitement particulier. L'expectative consiste en une surveillance toutes les 48 heures jusqu'à la constatation d'une décroissance franche du taux d'hCG (de l'ordre de 50% du taux maximal) puis une fois par semaine jusqu'à la guérison.

Cette alternative thérapeutique est réservée aux GEU très peu actives (qui seront caractérisées plus en détail plus loin) et qui peuvent être assimilées aux grossesses de localisation indéterminée (GLI) pour la prise en charge.

Les premières données sur la prise en charge par expectative dans les GEU datent de 1955. Plusieurs études ont été publiées depuis (31-33), notamment une étude prospective observationnelle de Elson et al. incluant 179 patientes avec GEU avérée (masse latéro-utérine visible en échographie) sans activité cardiaque présente, sans signe de défaillance hémodynamique (pas de tachycardie ou d'hypotension notamment), sans douleur pelvienne et sans hémopéritoine. Soixante pour cent des patientes ont pu bénéficier d'une prise en charge par l'expectative avec un succès dans 70% des cas. L'âge maternel, les taux d'hCG et de progestérone initiaux étaient significativement différents

11 mai 2015

entre les patientes ayant eu un succès de la prise en charge par l'expectative et celles ayant eu un recours à la chirurgie (32).

Un essai randomisé multicentrique (METEX) a inclus 73 patientes entre 2007 et 2012 avec comme objectif de comparer le traitement par l'expectative au traitement par méthotrexate dans la prise en charge des GEU avec taux d'hCG stagnant (taux inférieur à 1500UI/l et augmentation de moins de 50% ou diminution du taux d'hCG entre J0 et J4) ou des grossesses de localisation indéterminée avec taux d'hCG stagnant et inférieur à 2000UI/l chez des patientes hémodynamiquement stables. Il n'y avait pas de différence significative entre les traitements pour le taux de succès malgré une tendance à un taux de succès plus important après traitement médical par méthotrexate (RR= 1,3 [0,9-1,8]). Le délai pour l'obtention d'un taux d'hCG indétectable était similaire dans les deux groupes (p=0,5). La limite principale de cet essai est le faible effectif de l'étude et l'inclusion des GLI. Le traitement médical par méthotrexate n'est effectivement pas recommandé pour des GLI qui doivent être surveillé par examen clinique, échographie et dosage successif d'hCG jusqu'à résolution ou localisation de la grossesse. L'inclusion des GLI majore artificiellement le nombre d'inclusion. Par ailleurs, le nombre de GLI incluses sur les 73 patientes n'est pas précisé (34).

Les données rétrospectives, tout comme l'essai randomisé, en ne montrant pas de différence significative entre expectative et traitement médical par méthotrexate conduisent à préconiser l'expectative en première intention pour les GEU très peu actives avec surveillance rapprochée et utilisation du méthotrexate en cas de mauvaise décroissance ou de ré-ascension du taux d'hCG lors de la surveillance.

Le traitement médical par méthotrexate

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique, il inhibe les enzymes permettant la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique et perturbe ainsi la synthèse des bases puriques (l'adénine et la guanine) et d'une base pyrimidique, (la thymidine) qui sont des constituants de l'ADN et de l'ARN cellulaire. A des concentrations inférieures à 30 mg/m², le méthotrexate agit principalement sur les cellules en phase S au moment de la réplication de l'ADN mais à des doses supérieures, il touche aussi les cellules en phase G. Il agit sur les cellules en phase de multiplication rapide comme les cellules du tissu trophoblastique (35).

Les indications bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du méthotrexate sont la dermatologie notamment pour le traitement du psoriasis et la rhumatologie pour la polyarthrite rhumatoïde et les arthrites idiopathiques juvéniles à des doses faibles de 7,5 à 25 mg/semaine et la cancérologie pour certaines hémopathies et tumeurs solides à des doses plus importantes de 15 à 50 mg/m² et jusqu'à 1 à 12 g/m² dans certaines indications.

L'idée de son utilisation en gynécologie dans le traitement de la grossesse extra-utérine est récente avec une première utilisation par voie intra-musculaire en 1982 par Tanaka et al. (36). Il s'agit d'une utilisation hors AMM. La dose de méthotrexate habituellement utilisée dans cette indication est de 1mg/kg ou de 50mg/m². Dans le traitement de la GEU, le méthotrexate peut être utilisé par voie intramusculaire ou par voie in situ (injection écho guidée par voie vaginale ou injection directe par cœlioscopie principalement utilisée pour les GEU extra-tubaires (type GEU cornuales, cervicales, sur cicatrice de césarienne....))(37-40) mais pouvant aussi être utilisée dans les GEU tubaires (41-43)). La voie in situ semblerait avoir une efficacité supérieure à la voie IM

11 mai 2015

selon les données d'une étude rétrospective mais aucun essai n'a comparé les deux voies d'abord et ne permet de conclure formellement (41).

Pour la voie intramusculaire, il existe différents protocoles :

- Protocole avec une injection unique de 1mg/kg (ou 50mg/m²) et réinjection ultérieure de la même dose en cas de besoin, notamment en cas de décroissance insuffisante du taux d'hCG (44).
- Protocole deux doses avec une première injection à J0 de 1mg/kg (ou 50mg/m²) et une seconde injection avec une dose identique à J4 (45).
- Protocole doses multiples avec quatre injections 1mg/kg (ou 50mg/m²) à J1, J3, J5 et J7 et administration d'acide folique (0,1mg/kg) à J2, J4, J6 et J8 (46).

L'adjonction systématique d'acide folique au traitement médical par méthotrexate n'a pas montré d'intérêt dans cette indication ; la demi-vie du méthotrexate étant courte, même dans le cas du protocole avec quatre injections, la dose de méthotrexate est faible par rapport aux doses utilisées en rhumatologie ou en oncologie où les injections sont répétées sur une période longue (47). Un essai randomisé a évalué l'intérêt d'associer la mifépristone (RU486) au méthotrexate sans montrer de réel bénéfice ; une analyse en sous-groupe évoquait un éventuel bénéfice dans la sous population des patientes avec une progestéronémie supérieure à 9ng/ml mais ce résultat mériterait d'être confirmé par une étude spécifique dans cette population (48).

Les contre-indications au traitement médical par méthotrexate sont la cytolyse hépatique, l'insuffisance rénale, l'insuffisance respiratoire chronique et la thrombopénie inférieure à 50000 plaquettes ou la leucopénie inférieure à 5000 leucocytes/mm³.

Contrairement à la chirurgie, l'action du méthotrexate n'est pas immédiate et n'intervient que quelques heures ou jours après l'injection. Cette action différée conduit

11 mai 2015

à réserver ce traitement aux GEU peu actives à faible risque de rupture tubaire dans les premiers jours suivant l'injection.

Avantages du traitement médical par méthotrexate

L'avantage principal du traitement médical est d'éviter une intervention chirurgicale ainsi qu'une hospitalisation « longue ». En effet, en cas de chirurgie, une hospitalisation de 12h à 3 jours est généralement nécessaire alors que pour le méthotrexate, une hospitalisation de 2 heures pour surveillance après l'injection est suffisante. Les complications éventuelles du méthotrexate n'étant pas immédiates, la prolongation d'hospitalisation est exceptionnelle.

Inconvénients du traitement médical par méthotrexate

Les inconvénients du traitement médical sont tout d'abord le suivi prolongé du taux d'hCG après traitement jusqu'à un retour de ce taux inférieur au seuil de 2UI/l et les risques d'échec et de recours secondaire à une intervention chirurgicale pour permettre la guérison.

Mais, l'inconvénient principal du traitement médical est le risque d'effets secondaires. Cependant, même si les effets secondaires recensés dans les études cliniques après traitement par méthotrexate pour une GEU sont fréquents, ils restent généralement de gravité faible ou modérée et surviennent principalement après utilisation de protocoles multidoses. Ils sont digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale), hépatiques (cytolyse biologique ou au maximum hépatite clinique) et rarement hématologiques (leuconéutropénie ou thrombopénie).

Barnhart et al. dans une méta-analyse comparent les protocoles unidoses et multidoses et concluent que le schéma à dose unique est associé à moins d'effets indésirables que le protocole multidose : 31,3% [27,3-35,6] versus 41,2% [34,8-47,8] avec un OR 0,44 [0,31-0,63] (49). Dans la base nationale de pharmacovigilance, sont également rapportés des cas isolés de toxicité maternelle grave dont 3 décès après administration de méthotrexate pour une GEU. Cependant, dans la plupart des cas, les contre-indications n'ont pas été respectées avec injection de méthotrexate chez des patientes avec insuffisance rénale terminale en cours de dialyse.

La prise en charge médicale par méthotrexate est donc proposée aux patientes après explication des modalités thérapeutiques, du risque d'échec, des alternatives thérapeutiques et de la nécessité d'un suivi assidu avec une bonne compliance de la patiente.

Le traitement chirurgical conservateur

Le traitement chirurgical conservateur ou salpingotomie peut être pratiqué par cœlioscopie ou par laparotomie. Le traitement de référence est la cœlioscopie, depuis plusieurs années avec un bénéfice en terme de coût, de durée opératoire, de durée d'hospitalisation, de durée de convalescence et de pertes sanguines (50). En revanche, le risque de persistance de trophoblaste est accru par rapport à la laparotomie (OR=3,5 [1,1-11]) (51). Il n'y a pas de différence significative entre prise en charge par cœlioscopie ou par laparotomie pour la fertilité ultérieure, le taux de récurrence de grossesse extra-utérine et la perméabilité tubaire (51). Les seules exceptions actuelles à la prise en charge par cœlioscopie sont les défaillances hémodynamiques, la contre-

11 mai 2015

indication anesthésique à une cœlioscopie ou les syndromes adhérentiels majeurs. La présence d'un hémopéritoine important n'est pas une contre-indication formelle à la réalisation d'un traitement par cœlioscopie (50).

L'intervention chirurgicale est codifiée et notamment, un système de lavage de 10mm de diamètre doit être utilisé pour permettre une hydrodissection de qualité dont l'objectif est l'ablation complète du tissu trophoblastique. L'utilisation d'un système de lavage de 5mm est probablement la source de taux variables de persistance de trophoblaste après traitement chirurgical conservateur. La seule série prospective rapportant des taux de rétention de trophoblaste de moins de 7% après traitement chirurgical conservateur est la série du registre d'Auvergne où l'intervention chirurgicale est réalisée à l'identique par tous les chirurgiens avec l'utilisation systématique d'un système d'aspiration/lavage de 10mm (52).

L'hémostase de la trompe est un problème récurrent pouvant conduire à une radicalisation du traitement chirurgical ; celle-ci doit être parcimonieuse pour préserver la fonctionnalité de la trompe (52).

Avantages du traitement chirurgical conservateur

Le traitement chirurgical permet d'explorer le pelvis et de faire un bilan notamment de la trompe controlatérale et de la présence éventuelle d'adhérences pouvant compromettre la fertilité ultérieure.

Une surveillance de la décroissance du taux d'hCG en dessous du seuil de 2UI/l est indispensable après salpingotomie (53). Celle-ci est semblable à celle réalisée après traitement médical, mais la guérison est plus rapide qu'après le traitement médical et la surveillance moins prolongée (cf. chapitre sur le délai de guérison).

Inconvénients du traitement chirurgical conservateur

L'inconvénient principal du traitement chirurgical conservateur est le risque de persistance de cellules trophoblastiques. Ce risque n'est pas majeur mais oblige pour obtenir la guérison à réaliser soit une injection de méthotrexate supplémentaire soit une seconde intervention chirurgicale. Les autres inconvénients sont le caractère invasif d'une chirurgie avec ses risques propres de plaie vasculaire, digestive ou autre, doublés des risques liés à l'anesthésie générale.

La nécessité d'une hospitalisation est aussi un des inconvénients même si celle-ci est de plus en plus courte grâce à l'apport de la coelioscopie (possible en hospitalisation de moins de 24 heures).

Y a-t-il une place pour l'adjonction systématique de méthotrexate ?

Le cumul des traitements médicaux et chirurgicaux est envisagé depuis une vingtaine d'année par plusieurs équipes avec pour objectif la diminution du taux de rétention de trophoblaste après chirurgie conservatrice. Ce cumul de traitements consiste en une injection systématique de méthotrexate à 1mg/kg (ou 50mg/m²) dans les 24 heures suivant la chirurgie conservatrice par salpingotomie mais reste actuellement controversé.

Un essai randomisé montre qu'une injection systématique intra-musculaire en postopératoire d'une chirurgie conservatrice réduit significativement le risque de persistance de trophoblaste de 14,5 à 1,9% (p<0,05) (54). Une autre étude prospective a évalué l'injection in situ de méthotrexate pendant la coelioscopie à la fin du geste de chirurgie conservatrice et conclut de même à une réduction significative de la

11 mai 2015

persistance de trophoblaste de 17,5 à 0% ($p < 0,05$) (55). Ces deux études sont donc favorables à l'injection systématique de méthotrexate en postopératoire.

Cependant, certains auteurs ne recommandent pas cette injection systématique en raison du risque d'effets secondaires liés à l'injection de méthotrexate (51).

Le traitement chirurgical radical

Le traitement chirurgical radical ou salpingectomie consiste en une ablation de la trompe de Fallope avec la grossesse ectopique à l'intérieur. Il est le plus souvent réalisé par coelioscopie. La salpingectomie peut être antérograde c'est-à-dire de la corne utérine vers le pavillon ou rétrograde lorsqu'elle est réalisée du pavillon vers la corne. La trompe est finalement retirée de la cavité abdominale protégée dans un sac pour éviter la dissémination de cellules trophoblastiques. Une rupture tubaire n'est pas une indication formelle de salpingectomie. Si la trompe n'est pas trop abîmée et si la rupture est linéaire et limitée, la zone de rupture peut servir de salpingotomie pour le traitement chirurgical conservateur (50). L'élément limitant est le plus souvent l'hémostase local.

Avantages du traitement chirurgical radical

Le traitement chirurgical radical présente l'avantage principal de n'entraîner qu'exceptionnellement un « échec » du traitement (recours à un traitement complémentaire) pour rétention de trophoblaste et de permettre une guérison quasiment immédiate après le geste sans nécessiter de surveillance particulière. Par ailleurs, la réalisation d'une coelioscopie permet comme lors d'un traitement chirurgical conservateur de faire une exploration du pelvis.

11 mai 2015

Inconvénients du traitement chirurgical radical

Les inconvénients principaux sont le caractère invasif d'une chirurgie avec ses risques propres tout comme pour le traitement chirurgical conservateur, ainsi que les risques liés à l'anesthésie générale.

De la même manière, la nécessité d'une hospitalisation est aussi un des inconvénients, même si celle-ci est de plus en plus courte grâce à l'apport de la cœlioscopie (possible en hospitalisation de moins de 24 heures).

Enfin, le dernier inconvénient est l'ablation irréversible de la trompe avec une obligation de prise en charge en procréation médicalement assistée si la deuxième était déjà absente ou non fonctionnelle ou à distance si la deuxième trompe devait être enlevée quelle qu'en soit la raison.

Critères pour le choix du traitement ¹

Le choix entre les 4 traitements présentés ci-dessus repose tout d'abord sur des critères de faisabilité sans prendre de risque pour les patientes. Le traitement médical et l'expectative sont par exemple exclus en cas de rupture tubaire. Ces critères de faisabilité peuvent être résumés par la notion d'activité de la GEU qui sera d'abord développée.

Lorsque deux traitements (ou plus) sont faisables, le choix se porte généralement vers le moins invasif car intuitivement, nous faisons l'hypothèse que c'est celui qui préservera le mieux la fertilité ultérieure de la femme, question primordiale pour ces patientes jeunes en âge de souhaiter avoir des enfants et présentant parfois une GEU par échec de reproduction (donc avec un désir manifeste de grossesse). Il n'y a cependant pas d'argument évident pour affirmer que la fonctionnalité de la trompe est mieux conservée par un geste moins invasif (en pratique toutes les interventions pour GEU peuvent conduire à une dégradation de la trompe).

Enfin, d'autres éléments doivent être pris en compte pour comparer les différents traitements, pour choisir le plus approprié à la situation mais aussi pour pouvoir informer les patientes au plus juste : l'efficacité immédiate (c'est-à-dire le risque de recours à un traitement supplémentaire pour obtenir la guérison), les délais de guérison, les risques de récurrence ou encore le coût et la satisfaction des patientes.

¹ Les résultats présentés dans ce chapitre ont été publiés : Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertil Steril*. 2014 Mar; 101(3):615-20.

Activité de la GEU

Le concept d'activité de la GEU est unanimement reconnu même si sa dénomination est variable selon les auteurs. Il permet notamment de définir les cas où un traitement médical peut être envisagé. Cependant, la définition même du seuil d'activité permettant ou pas un traitement médical est largement débattue.

Les GEU les plus actives sont à risque important de rupture tubaire ou sont déjà rompues au diagnostic. Un traitement médical n'est donc pas envisageable dans ces situations en raison du risque majeur d'hémorragie intra-péritonéale massive engageant le pronostic vital de la patiente. Il s'agit notamment des GEU avec défaillance hémodynamique, hémopéritoine abondant, symptômes de rupture tubaire (douleurs, malaise...) ou taux d'hCG élevé (mais dont le seuil est aussi sujet à débat). La nécessité d'une prise en charge chirurgicale de ces GEU est relativement consensuelle. La présence d'une activité cardiaque est aussi un argument consensuel pour indiquer une prise en charge chirurgicale (56, 57).

En dehors de ces situations, les critères pour différencier les GEU actives des GEU peu actives sont non consensuels dans la littérature. Certaines équipes utilisent des scores tels que le score de Fernandez (58) ou celui de Elito (58, 59). Ces scores sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

Le score de Fernandez permet d'évaluer l'activité de la GEU en fonction de 6 paramètres que sont : l'âge gestationnel, la présence de douleurs abdominales, le taux sanguin d'HCG, le taux sanguin de progestérone, la taille de la masse latéro-utérine et l'abondance de l'hémopéritoine. La valeur du score s'obtient en additionnant les points pour chaque critère selon les caractéristiques de la femme. Elle est donc comprise entre 6 et 18. La

11 mai 2015

valeur seuil de 13 a été retenue pour différencier les GEU peu actives avec un score inférieur à 13 des GEU actives avec un score de 13 ou plus. A noter que sont aussi incluses dans les GEU actives des patientes avec un score de Fernandez à moins de 13 mais avec une suspicion de rupture tubaire ou avec une rupture tubaire avérée.

Le score de Elito permet de la même manière d'évaluer l'activité de la GEU en fonction de 4 paramètres que sont le taux initial d'hCG, l'aspect de l'image, la taille de l'hématosalpinx et l'importance de la vascularisation de la masse en Doppler couleur. Chaque paramètre est coté de 0 à 2, le grade 0 étant systématiquement la moins bonne situation. La valeur du score s'obtient en additionnant les points pour chaque critère. Elle est donc comprise entre 0 et 8. Le cut off est à 5, permettant de différencier les GEU peu actives avec un score supérieur ou égal à 5 des GEU actives avec un score inférieur à 5.

Tableau 1: Description du score de Fernandez

	1	2	3
Age gestationnel (jours d'aménorrhée)	>49	42-49	<42
Taux d'HCG initial (UI/l)	<1000	1000-5000	>5000
Taux de progestérone initial (ng/ml)	<5	5-10	>10
Douleurs abdominales	absentes	provoquées	spontanées
Hématosalpinx (cm)	<1	1-3	>3
Hémopéritoine (ml)	0	1-100	>100

Tableau 2: Description du score de Elito

	0	1	2
Taux d'hCG initial (UI/l)	>5000	1500-5000	<1500
Aspect de l'image	Embryon vivant (AC+)	Sac gestationnel tubaire	Hématosalpinx
Taille de la masse	>3,0	2,6-3,0	<2,5
Doppler couleur	Haut risque (flux dans plus des 2/3 de la masse)	Risque moyen (flux dans 1/3 à 2/3 de la masse)	Risque faible (flux dans moins de 1/3 de la masse)

D'autres études utilisent pour déterminer l'activité de la GEU des critères échographiques tels que la taille de l'hématosalpinx, la présence d'une vésicule vitelline, d'un embryon ou encore d'une activité cardiaque (41, 60-66). Pour la plupart des auteurs, le taux d'hCG initial est l'élément déterminant (56). Le seuil pour séparer GEU peu actives et GEU actives varie cependant de 1500 à 5000 UI/l (61, 63-66) même si le seuil de 500UI/l est le plus souvent utilisé dans les études les plus récentes.

Le taux de progestérone initial, inclus notamment dans le score de Fernandez (58), est un bon marqueur d'activité de la grossesse. Cependant, aucune étude n'a rapporté de résultats précis de son utilisation en pratique courante comme marqueur de l'activité des GEU et aucun seuil décisionnel n'a donc été défini. Le seuil de 10ng/ml est le plus souvent utilisé (48, 58, 67) bien que non évalué. Le taux de progestérone est

11 mai 2015

insuffisamment évalué et utilisé en pratique courante par les équipes pour participer à la définition de l'activité de la GEU. Il est notamment rarement accessible la nuit et le week-end dans les hôpitaux. L'utilisation du paramètre unique qu'est le taux d'hCG est probablement le plus simple et le plus accessible pour la comparaison des différentes études.

Traitement des GEU peu actives

Ce concept d'activité de la GEU est complexe à définir puisqu'il n'existe pas de critère admis par tous pour différencier une grossesse active d'une grossesse peu active. Même si le traitement de référence de la GEU (quelle que soit son activité) reste le traitement chirurgical conservateur, le traitement médical est unanimement reconnu comme une alternative dans le groupe des patientes avec GEU peu actives.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical conservateur est considéré comme le traitement de référence pour les GEU peu actives (68-71), avec un taux d'échec allant de 6,6% (52) à 17,5% (55).

L'expérience et la compétence du chirurgien pourraient être des explications à ces taux très variables de succès du traitement chirurgical mais aucune donnée n'a été publiée pour confirmer ou infirmer cette supposition. La technique chirurgicale utilisée est probablement aussi responsable de cette hétérogénéité, sachant que lorsque la technique est standardisée (notamment positionnement des trocarts, localisation des instruments et mise en place systématique d'un trocart de 10mm en suspubien pour pouvoir utiliser un aspirateur de 10mm), le taux de persistance de trophoblaste est largement inférieur aux autres séries (6,6% dans le registre d'Auvergne) (52).

Le choix entre traitement chirurgical conservateur et traitement médical par méthotrexate dans la prise en charge de ces GEU peu actives doit être fait après information des patientes et prise en compte de leur préférence, de leur observance pour un suivi jusqu'à guérison complète (souvent plus long après traitement médical qu'après traitement chirurgical conservateur) (72), des taux d'échec de chacun des traitements et des taux de fertilité ultérieurs.

Traitement médical

Le seul risque à l'utilisation du méthotrexate pour des GEU dites actives est la probabilité plus importante d'échec du traitement conduisant les patientes à une prise en charge chirurgicale en urgence pour rupture tubaire compliquée d'un hémopéritoine et parfois mise en jeu du pronostic vital. Les trois protocoles précédemment décrits (dose unique, deux doses ou quatre doses) peuvent tous être utilisés, au choix des équipes, en l'absence d'étude bien menée comparant les trois et montrant la supériorité de l'un d'entre eux.

Le taux de succès rapporté après traitement médical varie de 63 à 96,7% selon les études (30, 42, 56, 61, 62, 65, 72-74). L'hétérogénéité dans ces résultats est induite par des critères d'inclusion différents entre les études, des seuils de taux d'hCG variables, des protocoles d'injections différents (une, deux ou quatre doses) et des définitions différentes de l'échec. Certaines études, par exemple, considèrent comme un échec uniquement le recours à la chirurgie (42, 46, 75), alors que pour d'autres auteurs, le recours à une injection supplémentaire de méthotrexate est déjà un échec (76).

Enfin, la voie in situ n'a été que peu évaluée et principalement dans les GEU extratubaires (cornuale, sur cicatrice de césarienne, cervicale) (37-40). Une étude rétrospective incluant 137 patientes a trouvé que dans les GEU tubaires, la voie in situ

11 mai 2015

permettait un taux de succès (92,5% dans cette étude), statistiquement supérieur au taux de succès de la voie intramusculaire ($p < 0.05$) ; cependant le taux de succès de la voie IM de 67,1% dans cette étude est inférieur aux autres séries de la littérature (en moyenne 75%) (41).

Traitement des GEU actives

Les GEU actives nécessitent un traitement chirurgical. Le choix entre traitement radical ou conservateur dépend de l'histoire des patientes (une récurrence homolatérale imposera un traitement radical) et de constatations peropératoires (un saignement important au niveau tubaire nécessitant une hémostase extensive qui compromettrait la fonctionnalité de la trompe conduirait plutôt à un traitement radical et l'état de la trompe controlatérale pourrait pousser à un traitement conservateur si cette dernière semble peu fonctionnelle ou inversement à un traitement radical si cette dernière est d'aspect normal). La fonctionnalité de la trompe après traitement chirurgical conservateur n'est cependant pas certaine et est insuffisamment évaluée. Un traitement conservateur peut parfois être réalisé même en cas de rupture tubaire, le critère principal de choix de la radicalisation du traitement étant la difficulté à obtenir une hémostase satisfaisante.

Le traitement radical (salpingectomie) est parfois un choix plus judicieux que de laisser en place une trompe non fonctionnelle qui risque de conduire à une récurrence de GEU. Ce choix est le plus souvent réalisé au cours de l'intervention et les patientes doivent avoir été prévenues au préalable du risque de traitement radical.

Le taux de succès du traitement chirurgical radical est de 100% et ne nécessite aucune surveillance postopératoire.

Fertilité après prise en charge d'une GEU

La problématique de la fertilité après prise en charge des GEU a émergé récemment, depuis que le pronostic vital n'est plus qu'exceptionnellement engagé. Les GEU touchent des femmes par définition en âge de procréer et pour une grande part avec un désir de grossesse ; la question de leur fertilité après la prise en charge est donc primordiale pour ces patientes.

Une comparaison globale des différents traitements ne peut cependant pas être réalisée puisque les GEU traitées par traitement médical et par traitement chirurgical radical ne sont a priori pas comparables ne concernant pas les mêmes patientes et surtout des GEU d'activité différente (GEU peu actives pour le traitement médical et GEU actives pour le traitement chirurgical radical). Les comparaisons doivent donc être réalisées entre les traitements séparément pour les GEU actives et peu actives.

Comparaison entre traitement chirurgical conservateur et traitement médical

Les résultats disponibles sur la fertilité après traitement chirurgical et traitement médical sont d'une part ceux du registre d'Auvergne (présenté plus haut) qui ne mettent pas en évidence de différence en terme de fertilité ultérieure entre le traitement médical et le traitement chirurgical conservateur (3-5, 77). En effet, 1064 patientes ont été incluses entre 1992 et 2008. Le taux de grossesse ultérieure dans les 2 ans suivant le traitement d'une GEU était de 76% après traitement chirurgical conservateur tout comme après traitement médical. Cependant, le nombre de patientes ayant bénéficié d'un traitement médical était faible (119 patientes) comparativement au nombre de patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur (646 patientes) et

11 mai 2015

aucune distinction n'était faite pour les patientes prises en charge par traitement chirurgical conservateur entre GEU active et peu active.

Les autres résultats disponibles viennent de trois essais randomisés dont les objectifs principaux étaient l'efficacité immédiate (ou absence de recours à un traitement alternatif pour obtenir la guérison) entre traitement médical et traitement chirurgical conservateur pour des GEU peu actives. Les conclusions de ces 3 essais étaient discordantes sur la fertilité à 2 ans dont l'analyse était un objectif secondaire et pour lequel la puissance était insuffisante pour apporter des conclusions définitives (42, 78, 79). Dias Pereira et al. avaient inclus 74 patientes et trouvaient un taux de grossesse intra-utérine à 18 mois de 36% après traitement médical et 43% après traitement chirurgical conservateur. La différence est non significative avec un RR égal à 0,89 [0,42-1,9] (78). Zilber et al. ne trouvaient pas non plus de différence significative sur 34 patientes à 18 mois avec des taux de grossesse de 83,5% après traitement chirurgical conservateur et 81% après traitement médical (79). Alors que, Fernandez et al. rapportaient sur 56 patientes, un taux de grossesse intra-utérine à 12 mois significativement supérieur après traitement médical (96,3% versus 62%) ($p < 0.05$) (42).

Comparaison entre traitement chirurgical conservateur et traitement chirurgical radical

Pour la comparaison entre traitement chirurgical conservateur et radical, le registre d'Auvergne a rapporté un taux cumulé brut de grossesses intra-utérines significativement supérieur après traitement chirurgical conservateur (76%) par rapport au traitement chirurgical radical (67%). (4). Cependant, dans une analyse multivariée, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les traitements,

11 mai 2015

indiquant que la différence initiale pouvait s'expliquer par des caractéristiques différentes des patientes ayant eu une chirurgie conservatrice ou radicale.

Dans le sous-groupe des patientes âgées de plus de 35 ans, infertiles avec pathologie tubaire, la chirurgie radicale est associée à un taux de grossesse intra-utérine spontanée significativement inférieur au traitement chirurgical conservateur (HR= 0,67 [0,50-0,91]). Cette information est lourde dans le choix entre les 2 traitements notamment dans cette population où les chances de grossesse s'amenuisent rapidement. Dans cette étude, la différenciation entre GEU actives et peu actives n'était pas clairement faite. Et le choix entre traitement médical par méthotrexate, traitement chirurgical conservateur et traitement chirurgical radical était laissé à l'appréciation du médecin qui prenait en charge la patiente. Ces différences d'inclusion peuvent modifier les taux de recours à un traitement complémentaire et peut être aussi le taux de grossesse intra-utérine à 2 ans. Aucun essai randomisé n'a été publié pour comparer ces deux traitements.

Récidive de GEU

Les données de la littérature sont pauvres sur les taux de récurrence après chacun des traitements et sur la comparaison de ces taux en fonction du traitement utilisé. Une des raisons est probablement que le nombre de patientes à inclure pour avoir une puissance suffisante pour conclure sur le taux de récurrence de GEU avec une différence cliniquement intéressante est très important ; il faudrait en effet inclure plus de 900 patientes avec grossesse après prise en charge d'une GEU dans chaque groupe pour mettre en évidence une différence du taux de récurrence de 5% avec une hypothèse P0 à 10%, une puissance à 90% et un risque alpha à 5%.

11 mai 2015

Dans l'étude de Fernandez et al., le taux de récurrence après traitement médical est de 2,7% (1/51) et de 13,5% après traitement chirurgical conservateur (5/49). Cette étude ne mettait pas en évidence de différence significative entre les deux groupes pour le taux de récurrence de GEU malgré une tendance à un taux moindre après traitement médical ($p=0,09$) (80). L'hypothèse d'un traumatisme tubaire moindre avec le traitement médical était avancée. Les données du registre d'Auvergne mettent en évidence un taux de récurrence de GEU de 10,5% (116/1108) et un taux cumulé de 12% à 12 mois, de 16% à 18 mois et de 19% à 24 mois. A 24 mois, les taux cumulés de récurrence n'étaient pas significativement différents en fonction du traitement (18% des patientes après salpingotomie, 20% après salpingectomie et 26% après traitement médical) (81).

Nécessité de recours à un traitement complémentaire

Les résultats des études comparant la nécessité de recourir à des traitements complémentaires pour obtenir la guérison après traitement médical et chirurgical conservateur dans la prise en charge des GEU peu actives sont discordants : certains essais concluent à la supériorité du traitement chirurgical conservateur (30) alors que d'autres ne trouvent pas de différence significative (42, 72). Ces études manquent probablement de puissance en raison de leurs effectifs limités (28 femmes par groupe dans l'un des essais et 51 par groupe dans le second).

Par ailleurs, en cas de prise en charge par traitement chirurgical conservateur (salpingotomie), une conversion vers un traitement radical (salpingectomie) est parfois nécessaire. La conversion a lieu en peropératoire pour diverses raisons ; la principale étant un saignement tubaire important ne cédant pas spontanément et pour lequel la réalisation d'une hémostase risquerait de créer des dommages importants sur la trompe

11 mai 2015

et la mobilité des cils tubaires. Les autres motifs de conversion sont notamment la constatation d'une trompe abîmée avec une trompe controlatérale de bonne qualité. Le taux de conversion (ou de radicalisation) est une donnée importante mais rarement rapportée. Les données de la littérature rapportent des taux de 0 à 8% (42, 46, 72, 82). Cependant, cette information est fondamentale notamment pour l'information préopératoire des patientes. Le risque de traitement radical existe aussi en cas d'échec du traitement médical lors du recours à la chirurgie en seconde intention. Ce taux est rapporté entre 0 et 9,6% après traitement médical (42, 46, 72, 82). Cette problématique sera abordée plus loin dans le chapitre sur la nécessité de recourir à un traitement complémentaire pour obtenir la guérison.

Délai de guérison

Il est communément admis qu'en cas de traitement conservateur de la GEU qu'il soit médical (injection de méthotrexate) ou chirurgical (salpingotomie éventuellement associée à une injection de méthotrexate), un suivi du taux d'hCG hebdomadaire jusqu'à un taux inférieur à 2UI/ml est nécessaire pour confirmer la guérison. Cette surveillance permet, notamment après traitement chirurgical conservateur, de diagnostiquer une persistance de trophoblaste (83-88) pouvant nécessiter une injection supplémentaire de méthotrexate (74); même si cette complication devient rare avec l'injection postopératoire systématique de méthotrexate (54, 55, 75). Le délai de guérison rapporté dans la littérature après traitement chirurgical conservateur varie de 20 à 31 jours selon les études (72, 89). La surveillance permet aussi en cas de traitement médical de faire le diagnostic d'échec du traitement et de recours à un traitement complémentaire ou de guider les éventuelles réinjections de méthotrexate. Le délai de guérison rapporté après traitement médical est autour de 30 jours (27 à 33 selon les études (72, 89).

11 mai 2015

Peu d'études se sont intéressées à l'évolution du taux d'hCG après les deux types de traitement conservateur que sont le traitement médical par méthotrexate et le traitement chirurgical conservateur. Deux essais randomisés ont conduit à des conclusions différentes sur la comparaison de ces délais de guérison : Saraj et al. ont conclu à un délai de guérison plus court après le traitement chirurgical dans une étude portant sur 38 patientes (20,2 jours versus 27,2 jours) ($p < 0,05$) (72) alors que Colacurci et al. n'ont pas trouvé de différence significative dans une étude portant sur 30 patientes (33,6 jours après traitement chirurgical versus 31,5 jours après traitement médical par méthotrexate) (89).

Cependant, le nombre de sujets était faible dans ces 2 études. Le taux de progestérone a aussi été proposé comme marqueur de la GEU (72) mais le suivi de l'évolution du taux après traitement est toujours controversé tout comme son dosage initial.

Préférences des patientes

La préférence des patientes est une problématique récente en médecine mais qui devient au centre des préoccupations dès lors qu'il existe un choix entre plusieurs traitements, notamment lorsque ceux ci conduisent tous à la guérison comme c'est le cas dans la GEU. Cependant, peu d'études se sont penchées sur la préférence des patientes entre les différents traitements de la GEU.

Traitement chirurgical versus traitement médical par méthotrexate.

Une étude a comparé traitement chirurgical conservateur et traitement médical par méthotrexate et a trouvé que la plupart des patientes préfèrent en première

11 mai 2015

intention bénéficier d'un traitement médical (90). Cependant, cette position change pour certaines patientes lorsque des hypothèses de décroissance du taux de perméabilité tubaire sont apportées. En effet, si on leur dit que le traitement médical va entraîner une altération tubaire en cas de traitement médical dans 10% des cas, puis 20%, etc... elles finissent par préférer le traitement chirurgical avec des seuils différents selon les patientes.

Un groupe de patientes préfère la prise en charge chirurgicale même si on leur affirme que le taux de perméabilité tubaire après traitement médical est de 100%. Leur préférence va au traitement chirurgical soit parce qu'elles ne souhaitent pas prendre de médicament soit parce que l'idée d'une surveillance longue et rapprochée ne leur convient pas (90).

La préférence des patientes dépend aussi vraisemblablement en grande partie de la manière dont le médecin présente les options thérapeutiques, leurs avantages et leurs inconvénients, mais ce facteur est extrêmement difficile à prendre en compte dans les études.

Traitement chirurgical conservateur versus traitement chirurgical radical

Une étude de Van Melo et al. a porté sur la comparaison de la préférence des patientes entre traitement chirurgical radical et conservateur et a mis en évidence que la plupart des patientes préfèrent éviter une récurrence de GEU et préfèrent donc un traitement radical pour avoir de plus grandes chances de grossesse intra-utérine ultérieure. Le risque d'un traitement supplémentaire par méthotrexate en cas de persistance de trophoblaste après traitement chirurgical conservateur était acceptable pour les patientes à condition qu'il soit compensé par une élévation même légère de la probabilité de grossesse intra-utérine ultérieure.

11 mai 2015

Finalement, les patientes interrogées préféraient un traitement radical à un traitement conservateur après explication sur les risques de récurrence, de persistance de trophoblaste et sur les taux de grossesse intra-utérine spontanée. Cette préférence n'était pas secondaire au risque de persistance de trophoblaste et de la nécessité éventuelle d'une injection de méthotrexate ; leur préoccupation principale était le risque de récurrence (91).

Cette conclusion est donc difficile à prendre en compte lorsque l'on sait que le traitement radical ne prévient pas du risque de récurrence de GEU ; même si le mécanisme conduisant à la récurrence est probablement différent après traitement conservateur où l'on peut imaginer une altération tubaire secondaire à la GEU et au traitement et après traitement radical où c'est plus probablement la pathologie sous-jacente qui a conduit à la première GEU qui conduit à une nouvelle GEU.

Objectifs

L'objectif général de ce travail est la comparaison entre les traitements médical, chirurgical conservateur et chirurgical radical de la grossesse extra-utérine tubaire. De façon plus spécifique, l'intérêt premier a été porté sur l'étude de la fertilité 2 ans après le traitement. Nous nous sommes aussi intéressés au succès immédiat des différents traitements avec deux volets : la nécessité de recourir à des traitements complémentaires pour obtenir la guérison et la conversion vers un traitement chirurgical radical lorsque le traitement initial devait être conservateur. Enfin, nous avons étudié le délai de guérison et le risque de récurrence de GEU.

Les analyses ont été faites à partir des résultats de l'essai randomisé DEMETER présenté dans le chapitre suivant, dont l'objectif principal était l'étude de la fertilité après traitement d'une GEU.

Complétés par les données de la littérature, les résultats de ce travail apporteront des éléments pour permettre de choisir le traitement le plus approprié aux caractéristiques des patientes concernées et de standardiser les choix thérapeutiques pour la prise en charge des GEU tubaires.

Essai randomisé DEMETER

Dans ce chapitre, nous allons décrire l'essai randomisé DEMETER dont les données ont été analysées dans le cadre de ce travail de thèse. Cet essai a été conçu pour répondre à la question de la fertilité à 2 ans de la prise en charge d'une GEU tubaire par traitement médical, chirurgical conservateur et chirurgical radical. L'analyse de la fertilité constitue donc l'analyse principale de cet essai.

Les données issues de cet essai nous ont aussi permis de réaliser des analyses secondaires pour répondre à différentes questions sur la prise en charge de la GEU.

L'essai randomisé DEMETER a été conçu pour permettre d'étudier la fertilité ultérieure de toutes les femmes traitées pour une GEU tubaire. Or, comme nous l'avons vu précédemment, tous les traitements de la GEU ne sont pas envisageables pour toutes les patientes. Si le traitement chirurgical conservateur est réalisable pour toutes les GEU, le traitement médical doit être en revanche réservé aux GEU tubaires dites peu actives. Il était donc nécessaire pour pouvoir inclure toutes les patientes avec une GEU tubaire et comparer les traitements d'organiser l'essai en deux groupes (nous parlerons par la suite des deux bras de l'étude) en séparant les patientes en fonction de la possibilité ou non de réaliser un traitement médical, c'est-à-dire en fonction de l'activité de la GEU.

Les patientes incluses dans DEMETER sont toutes celles qui présentent une GEU tubaire avec confirmation échographique sous forme d'une masse latéro-utérine, d'un sac gestationnel ou même la visualisation d'un pôle embryonnaire voire d'une activité cardiaque.

La fertilité après traitement de la GEU était définie par la survenue d'une grossesse intra-utérine spontanée (« naturelle »), ce qui a conduit à limiter les inclusions aux

patientes les plus susceptibles de rechercher une grossesse « naturelle ». Ont ainsi été exclues de l'essai :

- Les femmes avec une GEU survenue sous contraception (par échec de « contraception ») en raison d'une moindre probabilité de désir de grossesse après la prise en charge. En effet, dans le registre d'Auvergne, nous avons pu constater que les patientes avec GEU par échec de « reproduction » avaient plus rapidement après l'événement un désir de grossesse et une recherche de grossesse par rapport aux patientes avec GEU par échec de « contraception ».
- Les femmes avec GEU dans les suites d'une fécondation in vitro (FIV) ; leur fertilité spontanée étant altérée, elles ont une probabilité importante de recourir à nouveau à une FIV qui mettrait la patiente en dehors de l'objectif de l'essai qui évalue la fertilité spontanée.
- Et enfin, les patientes avec une trompe unique en raison de l'impossibilité dans cette population d'une évaluation de la fertilité spontanée en cas de traitement chirurgical radical (salpingectomie).

Les autres critères d'inclusion et d'exclusion seront précisés plus loin.

Dans l'essai DEMETER, les patientes étaient incluses dans deux bras de randomisation en fonction de l'activité de leur GEU, c'est-à-dire de la possibilité ou non d'envisager un traitement médical. Le premier bras (bras 1) incluait les patientes pour lesquelles le traitement médical pouvait être envisagé c'est-à-dire les patientes hémodynamiquement stables, vivant à proximité d'un hôpital et avec un score de Fernandez inférieur à 13.

Dans le bras 1, les patientes étaient randomisées entre traitement médical par méthotrexate et traitement chirurgical conservateur (salpingotomie) suivi d'une

11 mai 2015

injection intra-musculaire systématique de méthotrexate dans les 24 heures suivant l'intervention.

Les patientes incluses dans le bras 2 étaient les patientes avec une GEU active (score de Fernandez supérieur ou égal à 13, ou avec signes cliniques en faveur d'une prérupture ou un épanchement intra-abdominal). Dans ce bras, les patientes étaient randomisées entre traitement chirurgical conservateur (salpingotomie) et traitement chirurgical radical (salpingectomie). Le tirage au sort était réalisé en peropératoire après vérification des critères de non inclusion (traitement cœlioscopique impossible, trompe unique ou mauvais état tubaire controlatéral).

L'étude n'était pas prévue en aveugle en raison de la différence des traitements, les cliniciens connaissaient donc le groupe de randomisation. En revanche, le suivi et l'évaluation de l'objectif principal (survenue d'une grossesse ultérieure et son issue) étaient recueillis par un assistant de recherche clinique sans contact avec l'équipe médicale.

Les inclusions ont eu lieu dans 17 centres français. L'essai Demeter a été déclaré et a bénéficié de l'approbation d'un comité d'éthique. (Bicêtre CPP numéro 0423).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion des patientes figurent dans le tableau 3. Ils étaient en grande partie semblables entre le bras 1 et le bras 2 notamment les critères d'inclusion que sont l'âge entre 18 et 45 ans et la certitude du diagnostic de GEU avec une image latéro-utérine en échographie ou le critère d'exclusion qu'est la GEU sous contraception. Certains critères étaient cependant différents entre les deux bras, en raison des modalités différentes de traitement comme par exemple la stabilité hémodynamique (fréquence cardiaque et pression artérielle normales permettant

d'éliminer le diagnostic de rupture tubaire avec hémopéritoine massif) comme critère d'inclusion dans le bras 1 ou les critères d'exclusion diagnostiqués en peropératoire dans le bras 2.

Tableau 3 : Critères d'inclusion et d'exclusion des bras 1 et 2 de DEMETER

	BRAS 1	BRAS 2
Critères d'inclusion	Age compris entre 18 et 45 ans Confirmation échographique de GEU Accord pour un suivi dans l'étude Signature du consentement éclairé Patiente ne vivant pas seule	
	Hémodynamique stable Score de Fernandez inférieur à 13 Patiente habitant à moins de 1 heure de l'hôpital	
Critères d'exclusion	GEU sous contraception GEU sur grossesse obtenue par FIV ou ICSI Trompe unique Grossesse hétérotopique GEU non tubaire Etat de choc Hémoglobine inférieure à 8g/dl Leucopénie avec leucocytes inférieurs à 2000/mm ³ Cytolyse hépatique avec ASAT supérieur à 3N Créatininémie supérieure à 150mmol/l	
		<u>CRITERES d'EXCLUSION</u> <u>peropératoire avant randomisation :</u>

		Traitement par coelioscopie impossible GEU non tubaire GEU rompue Avortement tubo-abdominal GEU sur hydrosalpinx
--	--	--

Interventions

Le traitement médical

Le traitement médical consistait en une injection de méthotrexate intramusculaire à 1mg/kg. Les réinjections de méthotrexate IM n'étaient pas considérées comme des échecs dans ce groupe. Il pouvait y avoir jusqu'à 4 injections au total. L'indication de réinjections dépendait du dosage d'hCG et dépendait du protocole suivant :

- A J4, une injection supplémentaire de méthotrexate intramusculaire était réalisée si le taux d'hCG à J4 était supérieur à 150% du taux d'hCG initial.
- A J7, une injection supplémentaire était réalisée si le taux d'hCG à J7 était supérieur à 115% du taux initial d'hCG.
- A J14, une injection supplémentaire était réalisée si le taux d'hCG diminuait de moins de 25% entre J7 et J14.

Un recours à un traitement chirurgical au cours de la surveillance était parfois nécessaire (en cas de suspicion de rupture tubaire notamment) et était considéré comme un « échec » du traitement médical.

11 mai 2015

Le traitement chirurgical conservateur avec injection systématique postopératoire de méthotrexate

Le traitement chirurgical (salpingotomie) a été réalisé par coelioscopie pour toutes les patientes. La réalisation d'une laparotomie était un critère d'exclusion en raison d'un risque majoré d'adhérences postopératoires pouvant altérer la fertilité. Aucune laparotomie n'a été réalisée donc aucune exclusion après randomisation n'a été observée dans le bras 1 ou avant randomisation dans le bras 2 où le tirage au sort était réalisé en peropératoire.

Dans l'essai DEMETER, le traitement chirurgical conservateur était suivi d'une injection postopératoire systématique de méthotrexate 1mg/kg intramusculaire dans les 24 heures suivant la chirurgie.

Le recours au cours du suivi à une seconde injection de méthotrexate ou à une seconde intervention chirurgicale était considéré comme un échec.

Le traitement chirurgical radical

Le traitement chirurgical radical (salpingectomie) a été réalisé par coelioscopie pour toutes les patientes. Il n'y avait pas d'injection de méthotrexate prévue dans ce groupe-là.

Calcul du nombre de sujets

Pour le calcul du nombre de sujets, l'hypothèse P0 de fertilité retenue a été un taux d'obtention de grossesse intra-utérine de 70% dans les 2 ans après traitement chirurgical conservateur. Cette hypothèse est issue des données du registre d'Auvergne et des essais randomisés préalablement publiés sur l'efficacité immédiate des

11 mai 2015

traitements. La différence entre deux groupes de traitement considérée comme cliniquement pertinente à mettre en évidence pour l'obtention d'une grossesse intra-utérine dans les 2 ans suivant le traitement était de 20% (en taux cumulé à 2 ans). Les calculs ont été faits pour une analyse de survie en supposant que, par rapport au traitement chirurgical conservateur, la fertilité était meilleure après traitement médical (90% versus 70%) et moins bonne après chirurgical radical (50% versus 70%).

Les données du registre d'Auvergne pour les GEU disponibles au moment de la construction de l'essai faisaient état chez les patientes sans contraception au moment de la GEU d'une recherche de grossesse dans un délai moyen de 3 mois après la prise en charge de la GEU pour 70% des patientes (3, 5). Ces données ont aidé à la conception de l'essai et notamment à l'estimation du nombre attendu de patientes avec désir de grossesse à l'issue de la GEU et la prise en compte du délai effectif de recherche de grossesse pour le calcul du nombre de sujets. Enfin, le taux de perdues de vue à 2 ans a été évalué à 15%. Le nombre de sujets à inclure dans chaque bras pour une puissance de 80% et un risque alpha de première espèce de 5% était alors de 210 pour le bras 1 et de 230 pour le bras 2.

Randomisation

La randomisation a été réalisée grâce à la procédure « ralloc » du logiciel STATA (STATA/SE 10.0, Stata Press, College Station, TX, USA) qui produit une séquence de randomisation des traitements stratifiée sur le centre, avec des blocs de taille randomisée entre 2 et 6 patientes. La séquence d'allocation a été générée par un statisticien alors que les inclusions et l'assignation des patientes à leur groupe de randomisation était effectuée par les cliniciens.

Fertilité et récurrence de GEU après traitement d'une GEU²

La fertilité ultérieure pour les patientes prises en charge pour une GEU est un enjeu majeur. En effet, il s'agit d'une population de patientes en âge de concevoir avec un premier échec de reproduction. La comparaison de la fertilité entre les traitements est donc importante pour le médecin à deux niveaux. En premier lieu pour l'aider à choisir le traitement le plus adapté à la patiente, mais aussi pour délivrer à la patiente une information éclairée. Le risque de récurrence de GEU est aussi une problématique importante qui sera abordée dans ce chapitre.

Objectif

L'objectif principal de l'essai Demeter était donc l'évaluation de la fertilité spontanée 2 ans après la prise en charge d'une GEU tubaire. Le taux de grossesse intra-utérine a donc été comparé après traitement médical et traitement chirurgical conservateur d'une part, et après traitement chirurgical radical et conservateur d'autre

² Les résultats de ce chapitre ont été publiés dans *Fernandez H*, Capmas *P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. Hum Reprod. 2013;28(5):1247-53*

* co-premiers auteurs à contribution égale

11 mai 2015

part. Le taux de récurrence de GEU après chacun des traitements et une revue de la littérature sur ces taux de récurrence seront présentés dans ce chapitre.

Matériels et méthodes

La fertilité était évaluée en calculant la durée avant obtention de grossesse (DNC : délai nécessaire à concevoir) qui correspond à la durée de la période pendant laquelle un couple essaye d'obtenir une grossesse (92). Pour déterminer le DNC, les patientes ont été interrogées pendant le suivi sur les dates de début et de fin de recherche de grossesse, la fin de recherche étant soit le début d'une grossesse soit le fait d'arrêter de rechercher une grossesse.

En cas de recours à l'aide médicale à la procréation (AMP) par une insémination artificielle ou une fécondation in vitro pour les patientes en recherche de grossesse, il a été décidé de censurer le suivi à la date de la conception. Nous avons en effet considéré que le DNC réel était inconnu, mais aurait été plus long que le délai entre le début de la recherche et la conception en l'absence de prise en charge en AMP (93). Nous avons donc considéré que les dernières nouvelles de la patiente dataient du jour de la conception mais sans prendre en compte la grossesse. Nous n'avons pas procédé de même pour les grossesses obtenues avec inducteur de l'ovulation qui n'ont pas été différenciées des grossesses naturelles. Nous avons en effet considéré que d'une part, l'obtention d'une grossesse à l'aide d'inducteur de l'ovulation nécessitait une bonne fonctionnalité tubaire et que d'autre part, l'information sur l'utilisation d'inducteurs de l'ovulation n'était probablement pas rapportée de façon complète et nous avons donc préféré traiter ces cas de façon homogène.

11 mai 2015

Des méthodes statistiques d'analyse de données de survie ont été utilisées pour l'analyse du DNC. Des courbes de fertilité cumulée ont été construites avec la méthode non paramétrique de Kaplan-Meier et ont été comparées avec un test du Log Rank.

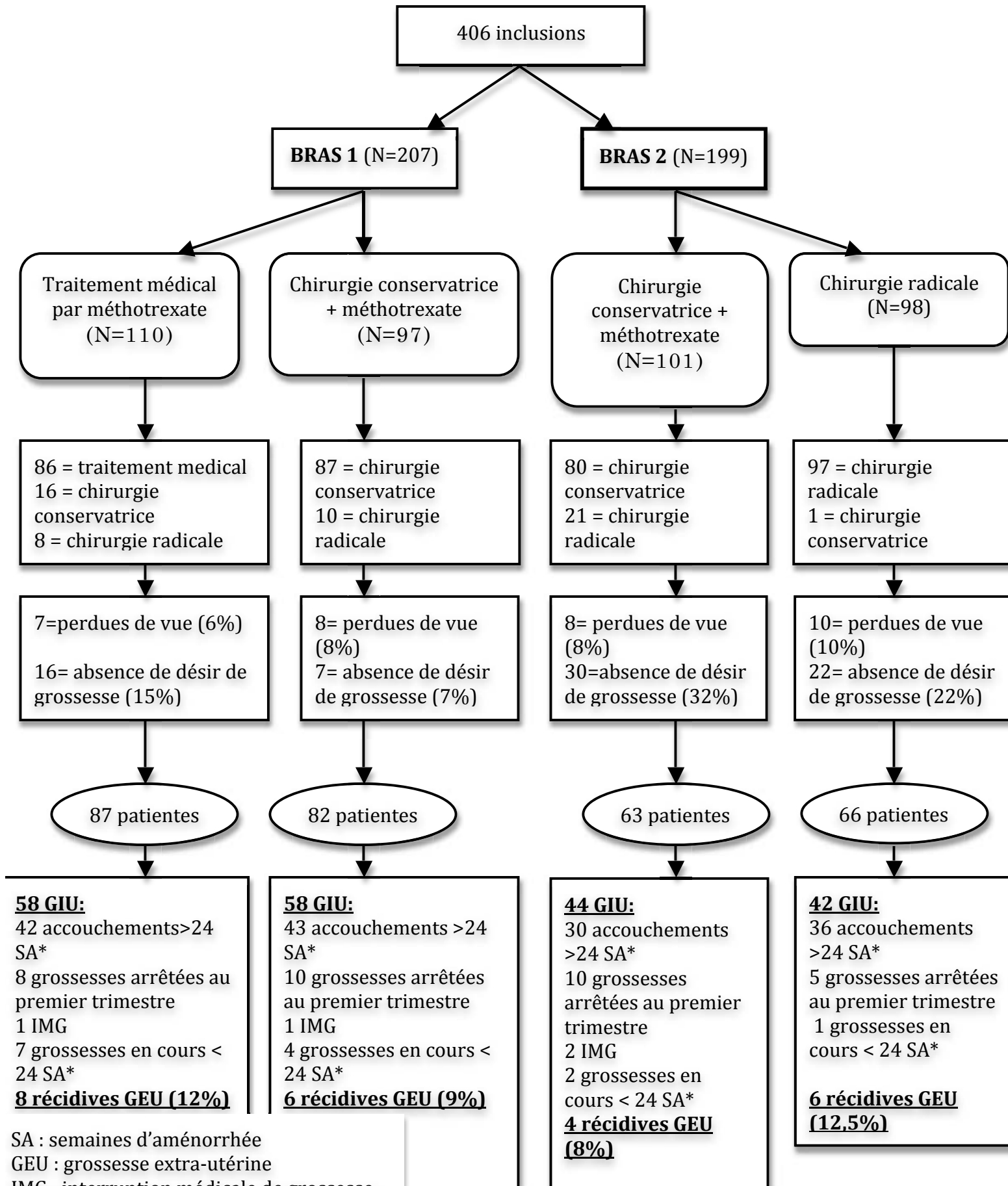
Un modèle de Cox uni puis multivarié a ensuite été utilisé pour calculer les hazard ratios (HR). L'analyse a été réalisée selon le principe de l'intention de traiter. La discussion sur l'intérêt d'un tel ajustement sera réalisée dans la partie discussion de ce chapitre. Les analyses de Cox ont été effectuées avec et sans ajustement sur les variables descriptives de la population qui n'étaient pas comparables entre les 2 groupes de traitement mais aussi avec et sans l'ajustement sur le centre (94). Les résultats ainsi obtenus ont été comparés. Les hazard ratios bruts et ajustés sont présentés. Une analyse de sensibilité a été réalisée pour tester l'éventualité d'un biais induit par l'inclusion des grossesses obtenues par inducteur de l'ovulation. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel STATA/SE (version 10.0, Stata Press, College Station, TX, US).

Résultats

Entre août 2004 et mars 2009, 406 patientes ont été incluses ; 207 patientes incluses dans 17 centres dans le bras 1 et 199 patientes incluses dans 15 centres dans le bras 2 (deux des centres avaient prévu dès le début de l'étude de ne pas inclure de patientes dans le bras 2). Les centres ayant participé à l'étude étaient des centres hospitalo-universitaires, des centres hospitaliers et des établissements de santé privé à but non lucratif.

Le diagramme de flux des patientes est présenté sur la figure 3.

Figure 3: Diagramme de flux des patientes



SA : semaines d'aménorrhée
 GEU : grossesse extra-utérine
 IMG : interruption médicale de grossesse
 GIU : Grossesse intra-utérine

11 mai 2015

Les caractéristiques des patientes (âge, tabagisme, gestité, parité, antécédent de GEU, score de Fernandez) ont été comparées entre les groupes de randomisation dans chaque bras. Les résultats sont donnés dans le tableau 4.

Tableau 4: Caractéristiques des patients de l'essai randomisé DEMETER, par groupe, dans le bras 1 (chirurgie conservatrice versus traitement médical) et bras 2 (chirurgie radicale versus chirurgie conservatrice)

A. Bras 1 de l'essai randomisé DEMETER

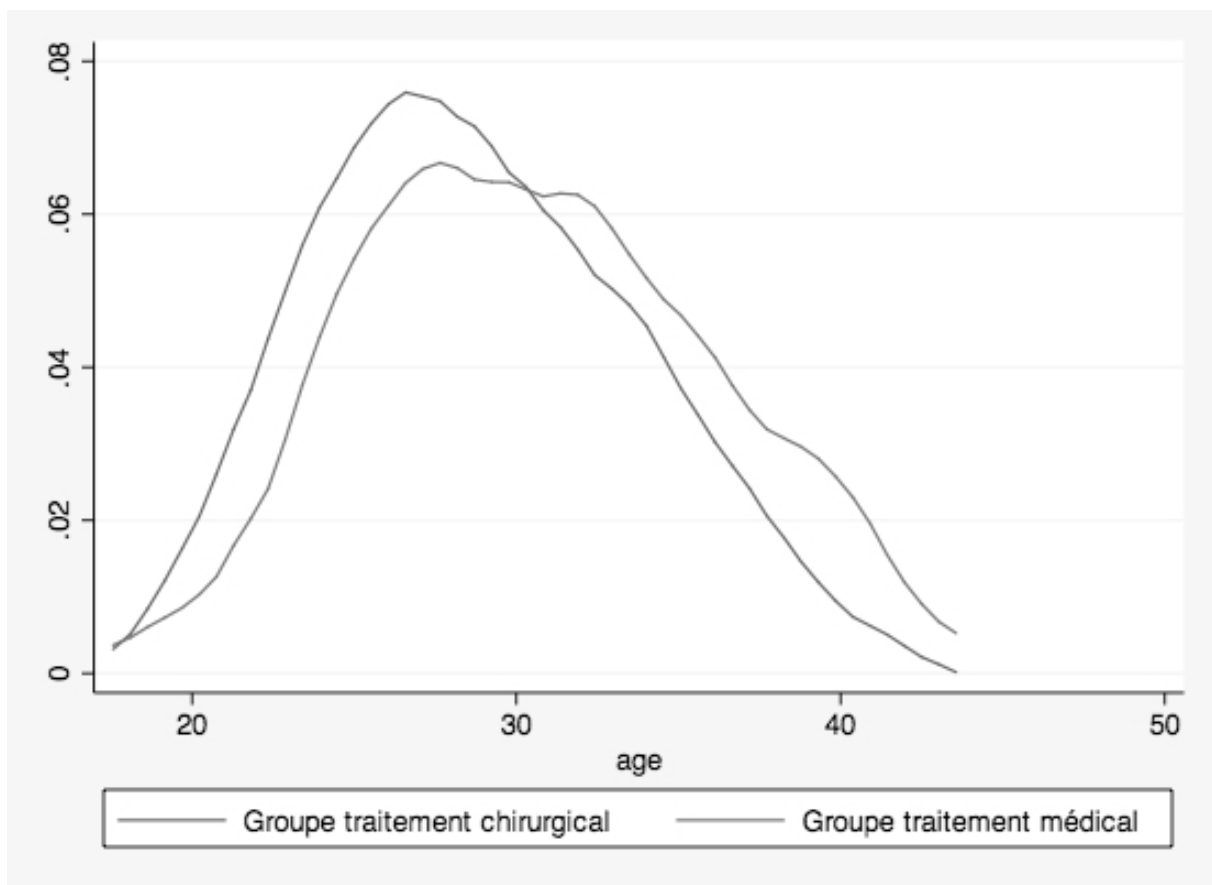
		Groupe chirurgie conservatrice	Groupe traitement médical
N = 207		97	110
Age		28,8	30,6
Tabac		48%	29%
Gestité		1,2	1,5
Parité		0,7	0,8
Antécédent de GEU		4%	6%
Score de Fernandez	<10	18,6%	23,7%
	10-11	47,4%	41,8%
	>11	34%	34,5%

B. Bras 2 de l'essai randomisé DEMETER

		Groupe	
		chirurgie radicale	chirurgie conservatrice
N = 199		98	101
Age		31,3	29,3
Tabac		42%	39%
Gestité		2,0	1,5
Parité		1,2	0,8
Antécédent de GEU		2%	2%
Score de Fernandez	<11	38,8%	34,6%
	11-13	51%	42,6%
	>13	10,2%	22,8%

Dans le bras 1, la comparabilité des deux groupes testée à l'aide d'un modèle logistique simple, était respectée pour la plupart des variables sociodémographiques (parité, gestité, antécédents de grossesse extra-utérine), mais aussi pour le score de Fernandez. En revanche, un écart significatif entre les groupes pour l'âge et la consommation de tabac était observé nous conduisant à un ajustement sur ces variables. La différence va dans le sens d'une moyenne d'âge plus basse (28,8 versus 30,6 ans) ($p < 0,05$) (résultat présenté sur la figure 4) et d'un plus grand nombre de fumeuses (48 versus 29%) ($p < 0,05$) dans le groupe du traitement chirurgical conservateur.

Figure 4: Comparaison de la distribution de l'âge entre les deux groupes de traitement dans le bras 1.



Dans le bras 2, la comparabilité des deux groupes était de manière similaire respectée pour la plupart des variables socio-démographiques (statut tabagique, gestité, antécédents de grossesse extra-utérine) mais aussi pour le score de Fernandez. En revanche, un écart significatif entre les deux groupes pour l'âge et la parité était observé. La différence va dans le sens d'une moyenne d'âge plus élevée (31,3 versus 29,3 ans) ($p < 0,05$) et d'une parité plus importante (1,2 versus 0,8) ($p < 0,05$) dans le groupe du traitement chirurgical radical.

Comparaison de la fertilité à 2 ans entre traitement médical et traitement chirurgical conservateur

Cette comparaison concerne le bras 1 de l'essai randomisé DEMETER. Deux cent sept patientes ont été incluses dans ce bras : 110 randomisées dans le groupe traitement médical et 97 ont été randomisées dans le groupe chirurgie conservatrice.

Dans le groupe traitement médical, 7 patientes ont été perdues de vue (6%) et 16 patientes n'ont pas cherché à obtenir une grossesse (15%). Dans le groupe chirurgie conservatrice, 8 patientes ont été perdues de vue (8%) et 7 (7%) n'ont pas cherché à avoir une grossesse ultérieure.

Dans le groupe traitement médical, 66 grossesses ont aussi été obtenues pour 87 patientes avec recherche de grossesse. Dans le groupe traitement chirurgical conservateur, 64 grossesses ont été obtenues pour 82 patientes ayant tenté d'obtenir une nouvelle grossesse. Six de ces 130 grossesses ont été obtenues après traitement par inducteur de l'ovulation et aucune après prise en charge par fécondation in vitro. Les grossesses obtenues après induction de l'ovulation étaient également distribuées entre les groupes et quatre de ces patientes avaient déjà eu une prise en charge par inducteur de l'ovulation et aucune n'avait bénéficié d'une salpingectomie lors de la grossesse index.

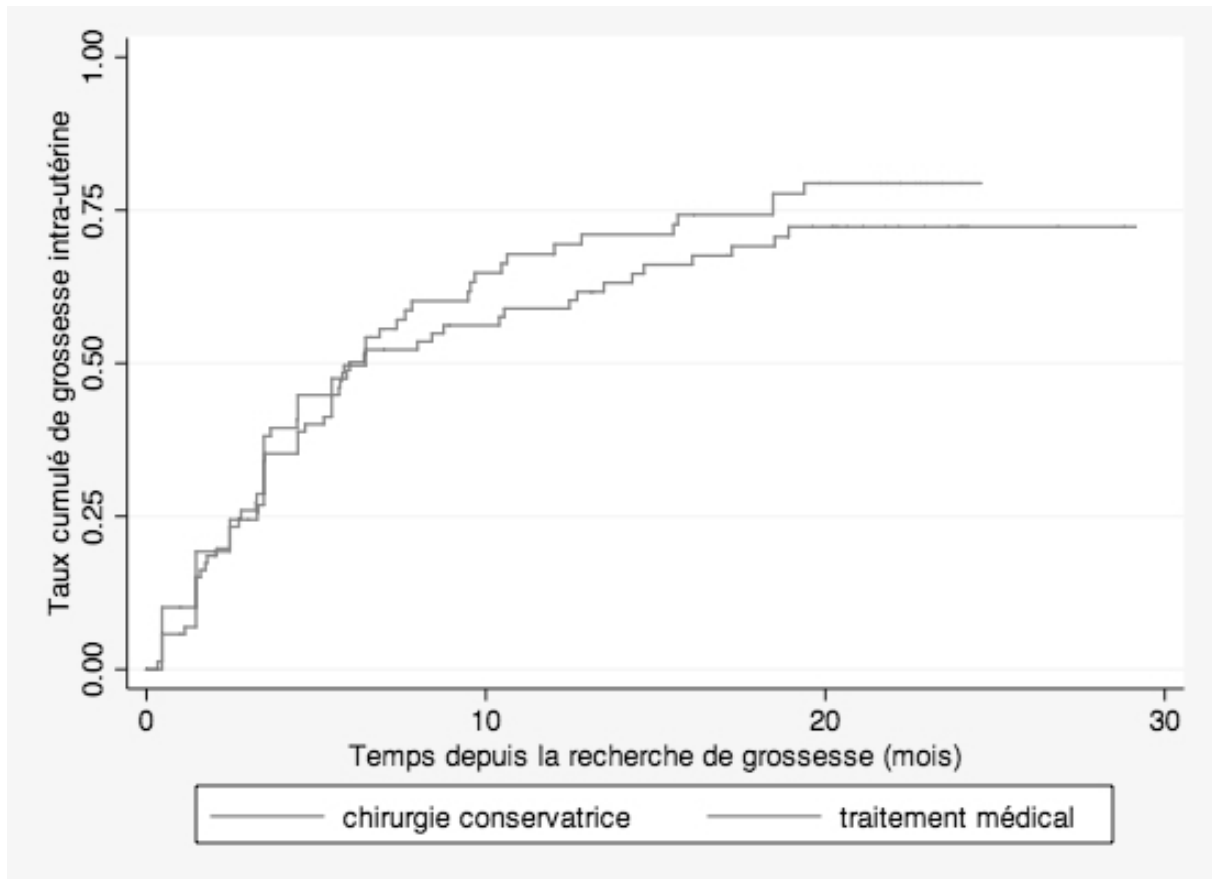
Dans le groupe traitement médical, 24 patientes ont finalement bénéficié d'une prise en charge chirurgicale pour suspicion clinique de rupture tubaire ou plus rarement pour mauvaise évolution du taux d'HCG; 16 patientes ont eu un traitement chirurgical conservateur et 8 un traitement chirurgical radical. Dans le groupe traitement chirurgical conservateur, 10 patientes ont finalement bénéficié d'un traitement radical

11 mai 2015

en raison de saignement persistant sur la trompe de Fallope au cours de la salpingotomie.

Les courbes de fertilité de Kaplan Meier pour les traitements médical et chirurgical conservateur dans le bras 1 sont rapportées en Figure 5. La différence entre les deux groupes est non significative, avec un test de log-rank à 0,83 ($p=0,36$).

Figure 5 : Courbe de fertilité de Kaplan-Meier. Bras 1 de l'essai randomisé DEMETER comparant traitement médical et traitement chirurgical conservateur.



Le taux de grossesse intra-utérine à 24 mois de la prise en charge de la GEU était de 67% après traitement médical et 71% après traitement chirurgical conservateur. Un modèle de Cox uni et multivarié a été réalisé. Les chances de grossesse n'étaient pas diminuées en cas de traitement médical par rapport au traitement chirurgical conservateur avec un hazard ratio (HR) obtenu dans le modèle univarié de 0,85 [0,59-1,22]. Cette différence n'était pas non plus significative après ajustement sur le centre d'une part et sur les variables déséquilibrées entre les deux groupes (âge et statut tabagique) d'autre part avec un hazard ratio ajusté égal à 0,82 [0,56-1,21].

11 mai 2015

L'influence de l'inclusion des grossesses obtenues après traitement par inducteur de l'ovulation a été évaluée par une analyse de sensibilité ; l'exclusion de ces grossesses ne modifiait pas les résultats avec un hazard ratio égal à 0,82 [0,57-1,19].

Comparaison de la fertilité à 2 ans entre traitement chirurgical radical et traitement chirurgical conservateur

Cette comparaison concerne le bras 2 de l'essai randomisé DEMETER. Cent quatre vingt dix neuf patientes ont été incluses ; 98 randomisées dans le groupe chirurgie radicale et 101 dans le groupe chirurgie conservatrice. Dans le groupe traitement chirurgical radical, 10 patientes ont été perdues de vue (10%) et 22 patientes n'ont pas recherché de grossesse ultérieure (22%) et dans le groupe traitement chirurgical conservateur, 8 patientes ont été perdues de vue (8%) et 30 n'ont pas recherché de grossesse (31%).

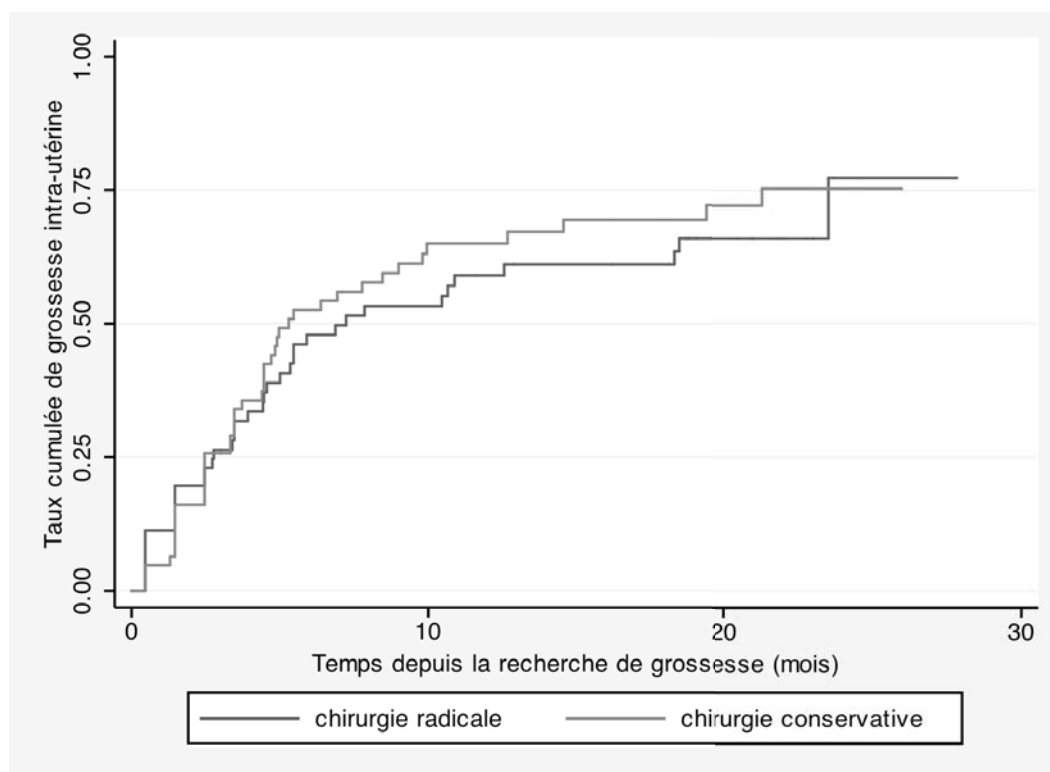
Dans le groupe traitement chirurgical radical, 48 patientes ont obtenu une grossesse sur 66 en ayant recherché une, versus 48 grossesses obtenues pour 63 patientes en ayant recherché une dans le groupe traitement chirurgical conservateur.

Deux de ces 90 grossesses ont été obtenues après traitement par inducteur de l'ovulation et deux après prise en charge par fécondation in vitro. Les grossesses obtenues après fécondation in vitro ont été exclues de l'analyse.

L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Notamment, les patientes tirées au sort dans le groupe traitement chirurgical conservateur ont été analysées dans le groupe traitement chirurgical conservateur, y compris les 21 patientes ayant finalement bénéficié d'un traitement chirurgical radical en raison de saignement persistant au niveau de la trompe de Fallope au cours de la salpingotomie. Les courbes de Kaplan-Meier de fertilité des groupes traitement chirurgical radical et traitement chirurgical conservateur sont présentées en figure 6.

Le taux de grossesse intra-utérine à 24 mois était donc de 70% après traitement chirurgical conservateur et de 64% après traitement chirurgical radical. La différence entre les deux groupes est non significative, le test du log-rank est de 0,08 (p=0,77). Les chances de grossesse n'étaient pas diminuées après traitement chirurgical conservateur par rapport au traitement chirurgical radical avec un hazard ratio du modèle de Cox univarié de 1,06 [0,69-1,63]. Cette différence n'était pas non plus significative après ajustement sur le centre mais aussi sur les variables non comparables entre les groupes (âge et parité) (HR ajusté 1,01 [0,65-1,56]).

Figure 6: Courbe de fertilité de Kaplan-Meier. Bras 2 de l'essai randomisé DEMETER comparant traitement chirurgical radical et conservateur.



Une analyse de sensibilité a été réalisée pour voir si l'inclusion des grossesses obtenues après induction de l'ovulation modifiait une éventuelle différence significative

11 mai 2015

entre les deux groupes. L'exclusion de ces grossesses ne modifiait pas le résultat du log-rank avec un hazard ratio égal à 1,13 [0,73-1,74].

Récidive de GEU

Les données de l'essai DEMETER concernant le risque de récurrence de GEU sont peu puissantes en raison de l'effectif réduit de patientes avec grossesse après traitement de la GEU. En effet, dans le bras 1, 66 grossesses ont été obtenues après traitement médical et 64 après traitement chirurgical conservateur. Cet effectif permettrait la mise en évidence d'une différence de taux de récurrence de 10 à 30% avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%. De la même manière, dans le bras 2, 48 grossesses ont été obtenues après traitement chirurgical conservateur et après traitement chirurgical radical permettant la mise en évidence d'une différence de 10 à 35% du taux de récurrence de GEU avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%.

Les résultats observés sont de 8 récurrences sur 66 grossesses soit un taux de 12% après traitement médical versus 6 récurrences pour 64 grossesses soit un taux de 9% après traitement chirurgical conservateur, dans le bras 1. La différence est non significative ($\chi^2=0,31, p=0,58$).

Dans le bras 2, le taux de récurrence est de 8% (4 récurrences de GEU sur 48 grossesses) après traitement chirurgical conservateur et de 12,5% (6 récurrences sur 48 grossesses) après traitement chirurgical radical. La différence est non significative ($\chi^2=0,003, p=0,96$).

Les taux de récurrence dans l'essai DEMETER varient entre 8 et 12,5% quel que soit le type de traitement de la GEU. Ces taux sont comparables à ceux du registre d'Auvergne. A noter, la survenue d'un taux important de récurrence de GEU y compris dans la population des patientes ayant eu un traitement chirurgical radical (salpingectomie).

Discussion

Grâce à ses deux bras de prises en charge, l'essai randomisé DEMETER est le premier essai randomisé permettant la comparaison de la fertilité après les trois traitements principaux de la GEU à savoir traitement médical par méthotrexate, traitement chirurgical conservateur et traitement chirurgical radical. L'essai avait été planifié pour pouvoir mettre en évidence une différence de 20% pour la fertilité à 2 ans après le traitement de la GEU. Les comparaisons étant non significatives, on peut donc conclure avec un faible risque d'erreur que les différences de fertilité ultérieures sont inférieures à 20% que ce soit pour les grossesses peu actives entre traitement médical et traitement chirurgical conservateur ou pour les grossesses actives entre traitement chirurgical conservateur et traitement chirurgical radical. Les hypothèses formulées pour la construction de l'essai ont été en partie confirmées avec notamment une proportion de patientes avec désir de grossesse ultérieur de 80% dans le bras 1 et de 67% dans le bras 2 pour une hypothèse initiale de 70% et la proportion de patientes perdues de vue était inférieure à 10% dans les 2 bras, moindre que les 15% escomptées initialement. La puissance était donc celle attendue dans le bras 1. Dans le bras 2, les difficultés d'inclusion ont conduit malgré un allongement de la période d'inclusion, à un total de 199 patientes incluses (par rapport au 230 planifiées) en raison d'un refus important des patientes à participer à l'essai. Cette problématique du refus d'inclusion dans le bras 2 en raison du risque de traitement radical n'avait jamais été rapportée avant. Cependant, dans certains centres, les cahiers recensant toutes les GEU sur la période de l'étude et leurs inclusions ou non inclusions éventuelles et les raisons ont été remplis correctement et il est souvent stipulé un refus des patientes de participer à

11 mai 2015

l'étude lorsqu'un tirage au sort entre salpingotomie et salpingectomie devait être réalisé, les patientes étant réticentes à la salpingectomie. Ces informations pourraient sembler en contradiction avec les données précédemment décrites sur la préférence des patientes entre traitement chirurgical radical et conservateur mentionnant une préférence des patientes pour le traitement radical après explication sur les risques de récurrence, de persistance de trophoblaste et sur les taux de grossesse intra-utérine spontanée en raison du risque de récurrence (91). La préférence des patientes est cependant dépendante des explications données et probablement des convictions des médecins qui expliquent les différentes possibilités thérapeutiques. Notamment, à l'heure de l'essai Demeter, plusieurs études montraient un risque de récurrence de GEU non nul après traitement radical alors que jusque là l'absence de risque de récurrence avancée après traitement radical était l'argument majeur faisant préférer le traitement radical aux patientes. Le risque persistant de récurrence de GEU malgré un traitement radical pourrait expliquer cette différence par rapport aux données publiées.

En raison de ces difficultés d'inclusion, nous avons calculé la puissance a posteriori dans le bras 2. Pour cela, nous avons maintenu la différence cliniquement pertinente (20%), mais nous avons pris les nombres de patientes effectivement randomisées dans le groupe traitement chirurgical conservateur ($n_1=101$) et dans le groupe traitement chirurgical radical ($n_2=98$), ainsi que la proportion observée de perdue de vue (9%). La puissance a posteriori est alors de 76%, légèrement inférieure aux 80% escomptés car la proportion de perdues de vue inférieure à celle prévue dans l'essai « compense » le manque d'inclusions initiales.

Malgré des échantillons différents selon les centres et notamment des inclusions faibles dans certains centres, la nature multicentrique de l'essai lui confère une validité externe supérieure à celle d'une étude unicentrique mais cette validité doit être nuancée

11 mai 2015

en raison des effectifs très faibles dans certains centres. Un déséquilibre d'effectif entre les groupes de traitement était observé dans chacun des deux bras, probablement dû à une randomisation par bloc et en raison du nombre faible d'inclusions dans certains centres. Aucune exclusion après randomisation n'a été observée.

Les résultats obtenus par les modèles de Cox uni et multi variées montrent les mêmes résultats dans le bras 1 pour comparer traitement médical et traitement chirurgical conservateur (HR = 0,85 [0,59-1,22] en univarié et HR = 0,82 [0,56-1,21] après ajustement sur l'âge, le statut tabagique et le centre) et dans le bras 2 pour comparer traitement chirurgical conservateur et radical (HR à 1,06 [0,69-1,63] en univarié et HR = 1,01 [0,65-1,56] après ajustement sur l'âge, la parité et le centre). Cette similarité entre les résultats univariés et ajustés renforce les résultats de l'analyse principale.

Les déséquilibres dans chacun des bras « dûs au hasard » (âge et statut tabagique dans le bras 1 et âge et parité dans le bras 2) sont toujours problématiques mais ne semblent pas influencer les résultats puisque ceux-ci sont similaires avec ou sans ajustement sur ces variables. Il nous semble préférable de considérer les résultats ajustés car ils sont corrigés des différences de caractéristiques de la population observées malgré la randomisation. En l'absence d'ajustement, on mesure en fait un effet dépendant du déséquilibre entre les deux groupes qui est donc plus lié aux circonstances particulières de l'essai. On peut aussi considérer que l'ajustement majore la puissance, par la modélisation de la variabilité dans les résultats, expliqué par les relations entre les covariables. Enfin, cela nous a permis d'obtenir une estimation plus précise de l'effet des traitements à l'échelle individuelle que ce que nous aurait donné l'estimation sur la population moyenne (évaluation de l'effet moyen des traitements

11 mai 2015

mais aussi des variables déséquilibrées plutôt que de l'effet réel des traitements) (95-97).

Les résultats dans le bras 1 de l'essai sont superposables aux données issues d'autres essais publiés. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 5. Cependant, l'essai Demeter est le premier essai avec une puissance suffisante pour permettre un haut niveau de preuve dans la conclusion de l'absence de différence de fertilité ultérieure après traitement médical et traitement chirurgical conservateur dans la prise en charge des GEU peu actives.