

Protocole de recherche :

Description des profils de comorbidités chez les femmes atteintes d'endométriose

Responsable principal du projet :

Nom	Kvaskoff
Prénom	Marina
Affiliation(s)	Inserm U1018, équipe « Exposome et Hérité » CESP
Mail	Marina.KVASKOFF@gustaveroussy.fr

Comité scientifique :

Nom	Grade/Titre	Affiliation(s)
AFLAK Nizar	Chirurgien gynécologue	Hôpital Beaujon APHP, Clichy
BORGHESE Bruno	Gynécologue médical et obstétrique	Hôpital Cochin APHP, Paris
GALLAND Emma	Patiente (association)	EndoMIND
GAUTIER Juliette	Patiente (hors association)	
INDERSIE Émilie	Patiente (association)	EndoFrance
KVASKOFF Marina	Épidémiologiste	Inserm, Paris
LHULLERY Delphine	Médecin algologue	Paris
MILLEPIED Anne-Charlotte	Doctorante en sociologie	EHESS
NEVE DE MEVERGNIES Margaux	Doctorante en sociologie	EHESS
PETIT Erick	Radiologue	GHPSJ, Paris
POULAIN Myriam	Patiente (association)	EndoAction
ROMAN Horace	Chirurgien gynécologue	Clinique Tivoli, Bordeaux
SAUVANET Éric	Gynécologue médical et obstétrique	GHPSJ, Paris

1. Contexte

L'endométriose est une maladie gynécologique souvent chronique touchant 10% des femmes en âge de procréer¹, soit 190 millions de femmes dans le monde. Elle est caractérisée par la présence de tissu semblable à l'endomètre à l'extérieur de la cavité utérine. Chez les femmes atteintes, les lésions répondent aux hormones du cycle menstruel et saignent comme elles le feraient dans l'utérus, pouvant entraîner une atteinte des tissus, le développement d'adhérences entre les organes et une inflammation importante.

Elle est typiquement classée en quatre stades selon les critères révisés de la Société américaine de la fertilité (AFS) et la Société américaine de médecine reproductive (ASRM) : minimale (stade I), légère (stade II), modérée (stade III) et sévère (stade IV). Trois types d'endométriose pelvienne sont généralement décrits : l'endométriose superficielle ou péritonéale (SPE, *Superficial Peritoneal Endometriosis*), l'endométriose ovarienne ou endométriome (OMA, *endometrioma*) et l'endométriose profonde (DE, *Deep Endometriosis*). La maladie est principalement localisée au niveau de la cavité pelvienne et des ovaires ; cependant, d'autres organes peuvent être atteints (intestins, vessie, diaphragme...). Lorsque les lésions sont localisées au niveau du muscle utérin, on parle d'adénomyose.

L'endométriose est associée à des symptômes particulièrement débilissants²: dysménorrhées, mais également douleurs abdominales acycliques, dyspareunies, dysuries, dyschézies, douleurs pelviennes chroniques, troubles digestifs fonctionnels et fatigue chronique. Elle est également considérée comme l'une des principales causes d'infertilité chez les femmes². En effet, elle est associée à de l'infertilité dans environ 1/3 des cas et elle a été associée à un risque plus important d'autres pathologies chroniques^{3,4}. En conséquence, la maladie a un impact profondément négatif sur les patientes en affectant différentes sphères de leur vie^{5,6} : activités quotidiennes et sociales, santé physique, fonction sexuelle, relations amicales, familiales et de couple, productivité professionnelle et étudiante, santé mentale, bien-être global et qualité de vie.

Malgré sa fréquence et ses conséquences importantes en termes de risques sur la santé à long-terme et de coûts pour la société, les causes de l'endométriose sont inconnues, même si plusieurs facteurs sont suspectés d'avoir une influence sur sa pathogénèse, tels que les hormones féminines, l'inflammation et la perturbation du système immunitaire dans l'endométriose⁷, bien qu'il ne soit pas clair si le dysfonctionnement immunitaire est une cause ou une conséquence de la maladie⁸. Des facteurs génétiques ont également été incriminés⁹. Des études suggèrent également que les substances toxiques environnementales pourraient jouer un rôle dans le développement de l'endométriose^{10,11}. Cependant, seuls quelques

facteurs de risque sont réellement établis ; ils incluent une exposition accrue aux menstruations (c'est-à-dire des règles plus précoces, des cycles menstruels plus courts et une nulliparité)⁷, et un faible poids de naissance ou un faible indice de masse corporelle au début de la vie¹². On manque considérablement de connaissances sur les facteurs de risque modifiables de la maladie pouvant mener à une prévention² ainsi que de ressources pour la traiter efficacement et améliorer sa prise en charge et la qualité de vie des patientes.

Endométriose et comorbidités

L'endométriose et l'adénomyose ont été associées à un risque accru de plusieurs maladies chroniques, gynécologiques telles que les tumeurs ovariennes bénignes¹³ et malignes² et les leiomyomes¹³, et non gynécologiques telles que l'anémie¹³, l'hypercholestérolémie¹³, les cancers^{2,14,15}, les maladies auto-immunes^{16,17}, les maladies cardiovasculaires^{2,3}, l'asthme et les maladies atopiques^{2,4}, les troubles douloureux chroniques⁵, les troubles psychiatriques⁶ ainsi que de nombreuses autres pathologies¹⁸. Les femmes atteintes d'endométriose sont donc fréquemment atteintes d'au moins une autre maladie chronique, ce qui représente le concept de « comorbidité ».

La comorbidité est communément comprise comme la coexistence de 2 maladies ou plus chez le même individu. Elle se définit le plus souvent par rapport à une maladie index spécifique¹⁹, « toute entité supplémentaire distincte qui a existé ou peut survenir au cours de l'évolution clinique d'un patient atteint de la maladie index étudiée »¹³. Mettre en évidence la comorbidité de la maladie revêt une importance cruciale, car elle peut offrir des perspectives supplémentaires pour appréhender les liens potentiels entre ces affections. On s'attendrait à ce que les maladies se regroupent chez un individu si elles partagent un schéma d'influence commun ou si la résilience ou la vulnérabilité de l'individu est altérée¹³.

Si de nombreuses études ont analysé les liens entre l'endométriose et la cooccurrence ou le risque d'autres pathologies², très peu de données sont disponibles sur les différents profils de comorbidités dans l'endométriose. Les études existantes se sont majoritairement focalisées sur la cooccurrence de l'endométriose et de l'adénomyose²⁰, de l'endométriose et du syndrome du côlon irritable²¹, ou sur la coexistence de plusieurs maladies gynécologiques dont l'endométriose²². Cependant, l'endométriose étant associée à un panel de pathologies très large, les connaissances actuellement disponibles sur les profils de comorbidités sont très limitées ; or, les patientes souffrant d'autres pathologies connaissent souvent des parcours d'errance plus importants, bien que ce sujet soit mal documenté dans la littérature. Des résultats préliminaires dans la cohorte ComPaRe-Endométriose suggèrent en effet que le nombre de comorbidités, quelles qu'elles soient, augmente le délai de diagnostic de l'endométriose, de même que le nombre de symptômes associés à la maladie²³. L'étude des

profils de comorbidités pourrait donc permettre d'émettre des hypothèses sur l'étiologie commune de l'endométriose et de certaines pathologies, ainsi que d'étudier l'efficacité des traitements selon ces profils.

Par ailleurs, étant donné les parcours d'errance potentiellement plus importants chez les patientes avec plusieurs maladies chroniques, il paraît essentiel d'étudier les caractéristiques associées aux profils de comorbidités chez les femmes atteintes d'endométriose, à la fois en termes de nombre d'autres pathologies chroniques et de type de ces pathologies.

2. Objectifs :

O1 : Décrire les profils de comorbidités chez les femmes atteintes d'endométriose à l'inclusion dans l'étude ComPaRe

O2 : Examiner les caractéristiques des patientes associées à l'appartenance à un profil de comorbidités

O3 : Étudier les liens entre appartenance à un profil de comorbidités donné et symptômes douloureux de la maladie au cours du temps

O4 : Étudier les liens entre appartenance à un profil de comorbidités donné et qualité de vie au cours du temps

3. Design

Etude transversale

3.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Toutes les patientes inscrites dans la cohorte spécifique ComPaRe-Endométriose sont invitées à participer à cette étude, c'est-à-dire toutes les patientes ayant déclaré être atteintes d'endométriose et/ou adénomyose.

Tous les patients inscrits dans ComPaRe répondant aux critères d'éligibilité présentés seront invités à répondre aux questionnaires en ligne s'y rapportant.

4. Population d'étude

4.1. ComPaRe

ComPaRe (Communauté de Patients pour la Recherche) est un projet de recherche participative basé sur une e-cohorte ouverte de patients atteints de maladies chroniques (www.compare.aphp.fr). Le projet est coordonné par le Pr Philippe Ravaud, Directeur du Centre d'Epidémiologie Clinique à l'Hôpital de l'Hôtel-Dieu à Paris et investigateur principal de ComPaRe. Les participants sont des adultes de 18 ans et plus ayant au moins une maladie chronique (définie comme nécessitant des soins médicaux pendant au moins 6 mois) et ayant accepté de répondre à des questionnaires en ligne pour accélérer la recherche sur leur(s) maladie(s). Le recrutement a démarré en janvier 2017 et est actuellement toujours ouvert, avec plus de 60 000 participants inscrits à ce jour. Tous les participants ont fourni un consentement électronique avant de participer à la e-cohorte. Il faut souligner que la disponibilité des données de ce projet est immédiate du fait de leur collecte par questionnaires en ligne.

4.2. ComPaRe-Endométriose :

ComPaRe-Endométriose est une cohorte spécifique du projet ComPaRe focalisée sur l'endométriose. Elle est constituée de toutes les patientes ayant déclaré une endométriose et/ou une adénomyose dans ComPaRe. La cohorte est coordonnée par le Dr Marina Kvaskoff, Chargée de Recherche Inserm (U1018, Equipe Exposome et Hérité), et s'appuie sur un conseil scientifique multidisciplinaire composé de 13 membres : 6 clinicien-ne-s, 4 patientes et 3 chercheur-e-s. Ouverte en octobre 2018, la cohorte a démarré en avril 2019 avec l'envoi d'un premier questionnaire spécifique et compte aujourd'hui plus de 10 000 patientes atteintes d'endométriose, d'adénomyose, ou des deux pathologies, quels que soient leur âge au diagnostic et leur parcours avec la maladie.

5. Instruments de collecte de données

5.1. Questionnaires généraux

A leur entrée dans l'étude, tous les participants de ComPaRe remplissent un questionnaire d'inclusion sur leur santé et leur vie socio-professionnelle ; celui-ci comprend des données démographiques (âge, sexe, statut marital, lieu d'habitat, niveau d'étude), et des informations mises à jour chaque année sur la situation familiale et professionnelle, la consommation de tabac et d'alcool, le poids et la taille actuels, et la survenue de pathologies/comorbidités. Les participants répondent ensuite tous les mois à des questionnaires standardisés, renseignant leur vie avec la maladie (y compris le fardeau de leur traitement, leurs symptômes, leurs traitements) ainsi que des données générales sur leur niveau de vie, leur niveau de qualité de vie, d'activité physique, leur moral et leur sommeil, et, chez les femmes, leurs caractéristiques

menstruelles et reproductives (**Tableau 1**). Ils/elles sont également régulièrement invité-e-s à mettre à jour les informations sur le diagnostic d'autres maladies dans leur espace personnel.

Les pathologies chroniques déclarées dans ComPaRe incluent maladies auto-immunes, cancers, troubles douloureux chroniques, et des maladies respiratoires, rénales, cutanées, endocriniennes, neurologiques, ou encore psychiatriques. Une liste des maladies principalement déclarées dans la cohorte est disponible sur le site web de ComPaRe : <https://compare.aphp.fr/les-maladies-chroniques/>

Tableau 1. Questionnaires généraux envoyés aux participants de ComPaRe			
Mois	Questionnaire	Outil(s)	Répétition
M0	Inclusion	<i>Santé Vie socio-professionnelle</i>	1 an
M0, 5	Vie avec la maladie	<i>Questions ouvertes MYMOP2</i>	Aucune
M1	Fardeau du traitement	<i>Treatment Burden Questionnaire (TBQ)</i>	6 mois
M2	Niveau de vie	<i>EPICES Echelle d'auto-évaluation</i>	2 ans
M3	Santé des femmes	<i>Pas d'outil spécifique</i>	2 ans
M4	Qualité de vie	<i>EQ-5D-5L</i>	1 an
M6	Activité physique	<i>International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)</i>	1 an
M6, 5	Vos symptômes	<i>MYMOP2</i>	6 mois
M8	Moral	<i>Patient Health Questionnaire (PHQ-9) Generalized Anxiety Disorder questionnaire (GAD-7)</i>	1 an
M8, 5	Sommeil	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)</i>	1 an
M9	Médicaments : vos habitudes	<i>Instrument de Sirdorkiewicz</i>	1 an

5.2. Questionnaires spécifiques

A côté de ces questionnaires généraux, communs à toutes les maladies chroniques dans ComPaRe, les participantes de ComPaRe-Endométriose remplissent des questionnaires spécifiques à leur maladie.

Les questionnaires utilisés dans la cohorte ComPaRe-Endométriose sont basés sur les outils standardisés de recueil de données, recommandés par la *World Endometriosis Research Foundation (WERF ePHect, Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project)*^{5,24}, pour lequel ComPaRe-Endométriose est le premier centre participant français.

Jusqu'à présent, dans la cohorte ComPaRe-Endométriose, neuf questionnaires spécifiques ont été envoyés aux participantes :

1. Le questionnaire initial (Q1), envoyé en 2019, collecte des informations sur le parcours pré-diagnostic des patientes (circonstances du diagnostic, nombre de professionnels de santé consultés par type de spécialité avant le diagnostic, nombre de consultations...), le stade et le type de la maladie (dont l'adénomyose), ainsi que sur les antécédents familiaux d'endométriose, d'adénomyose et de douleurs pelviennes chroniques.
2. Le questionnaire annuel de suivi (Qs), envoyé pour la première fois en 2020, porte sur l'intensité actuelle des symptômes, leur impact sur le quotidien et le niveau de soulagement des traitements spécifiques à l'endométriose et à l'adénomyose. Ce questionnaire collecte des informations sur le niveau de différents types de symptômes douloureux (dysménorrhées, dyspareunies, dyschézies, dysuries) au cours des 3 derniers mois, mesuré par échelle visuelle analogique. Il contient également des données sur d'autres types de symptômes et une section dédiée à l'utilisation de traitements des symptômes douloureux au cours des 12 derniers mois, ainsi que leur niveau d'impact sur le soulagement des douleurs.
3. Un questionnaire envoyé en janvier 2021 porte sur le parcours chirurgical des femmes et leurs examens d'imagerie médicale (IRM et échographies pelviennes) (Q2).
4. Deux questionnaires portent sur l'historique des symptômes au cours de la vie et leur sévérité (dysménorrhées et douleurs abdominales (Q3a) ; dysuries, dyschézies et dyspareunies (Q3b)). Ces douleurs sont mesurées par échelle visuelle analogique et les données sont recueillies de manière rétrospective pour plusieurs tranches d'âge (<15ans, 16-20 ans, 21-30 ans, 31-40ans, >41 ans).
5. Un questionnaire en 4 parties sur les démarches de reconnaissance de la maladie (ALD, AAH, RQTH) (Q4a-d).
6. Un questionnaire sur les thérapies alternatives utilisées par les patientes (Q5).
7. Un questionnaire sur les douleurs neuropathiques via l'instrument painDETECT (Q6).

8. Un questionnaire sur la préservation ovocytaire (Q7).
9. Ces questionnaires seront enrichis par l'envoi de deux questionnaires prochainement collectant des informations sur l'infertilité (Q8) et l'histoire menstruelle (Q9).

6. Données recueillies

6.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Questionnaire initial Q1 ComPaRe-Endométriose	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Questionnaire de suivi Qs ComPaRe-Endométriose	Ensemble des suivis disponibles
Questionnaire Q2 - Parcours chirurgical et examens d'imagerie médicale	30 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Questionnaire Q3a - Historique des dysménorrhées et douleurs abdominales (ComPaRe-Endométriose)	45 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Questionnaire Q3b - Historique des dysuries, dyschézies et dyspareunies (ComPaRe-Endométriose)	45 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Questionnaire Q6 Douleurs neuropathiques	Au lancement de l'étude transversale (Recueil depuis Décembre 2022)

6.2. Données ComPaRe utilisées

En plus des données spécifiques au projet, des données recueillies pour tous les patients, dans le cadre du suivi général de ComPaRe seront utilisées :

Donnée requise	Moment de la collecte
Données démographiques (Age, Sexe, statut marital, lieu d'habitat)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Niveau d'étude	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Données socioprofessionnelle	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe

Statut tabagique	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Consommation d'alcool	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Données anthropométriques	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Santé des femmes (nombre de grossesses/parité, contraception, ménopause, etc.)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Autres maladies chroniques (avec date de diagnostic et texte libre de la variable MNT)	Ensemble des données renseignées
Traitements pris par le patient	Ensemble des données renseignées
Fardeau du traitement (TBQ)	Premier suivi disponible
Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)	Premier suivi disponible
Qualité de vie (EQ-5D)	Ensemble des suivis disponibles
Qualité de sommeil (PSQI)	Premier suivi disponible
Activité physique (IPAQ)	Premier suivi disponible
Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)	Premier suivi disponible

7. Analyses statistiques

L'analyse des données de cette étude sera réalisée par Nadjib Mohamed Mokraoui, avec le soutien du pôle statistique de l'équipe "Exposome et Hérité" du Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Inserm U1018, et sous l'encadrement de Marina Kvaskoff, directrice de thèse, épidémiologiste et chercheuse Inserm.

7.1. Variables à but descriptif

Les participantes seront décrites avec les caractéristiques suivantes :

1. Age au moment de la réponse au questionnaire
2. Statut marital
3. Niveau d'éducation
4. Situation professionnelle
5. Perception de la situation financière

6. Nombre de comorbidités
7. Diagnostic d'endométriose et/ou adénomyose
8. Type d'endométriose
9. Stade d'endométriose
10. Antécédents familiaux de l'endométriose et/ou adénomyose
11. IMC
12. Activité physique
13. Statut tabagique
14. Consommation d'alcool

Nous décrivons également les caractéristiques des participantes selon le nombre de comorbidités en plus de l'endométriose et/ou adénomyose (0, 1, 2, 3, 4 et plus).

7.2. Critères d'évaluation

- Profil de comorbidité, défini par la présence ou l'absence de chaque type de maladie déclarée à la date d'inclusion (**O1**).
- Symptômes douloureux de l'endométriose (niveau de dysmenorrhées, dyspareunies, dyschézies, dysuries, douleurs abdominales mesuré par NRS dans le questionnaire annuel de suivi)
- Qualité de vie (mesuré par l'échelle EQ-5D dans le questionnaire de qualité de vie) 4 mois après l'inclusion

7.3. Variables d'intérêt et d'ajustement

7.3.1. Facteurs associés

1. Age au moment de la réponse au questionnaire
2. Statut marital
3. Niveau d'éducation
4. Situation professionnelle
5. Perception de la situation financière
6. Diagnostic d'endométriose et/ou adénomyose
7. Type d'endométriose
8. Stade d'endométriose
9. Localisation des lésions
10. Age aux premiers symptômes
11. Délai de diagnostic
12. Prise de traitements médicamenteux (issue du dossier de santé) à l'inclusion
13. Fardeau du traitement

14. Date du diagnostic de chaque maladie déclarée
15. Réponses en texte libre de la variable MNT
16. Antécédents de chirurgie
17. Nombre de chirurgies pour une endométriose et/ou adénomyose
18. Complications post-opératoires
19. Ablation d'organes
20. Douleurs abdomino-pelviennes au cours de la vie
21. Niveau de douleurs abdomino-pelviennes lors du premier suivi (Qs)
22. Antécédents familiaux d'endométriose et/ou adénomyose
23. Age à la ménarche
24. IMC
25. Activité physique
26. Qualité du sommeil
27. Statut tabagique
28. Consommation d'alcool
29. Douleurs neuropathiques (Pain-Detect)

7.3.2. Variables d'ajustement

Nous ajusterons d'abord sur l'âge, puis sur l'année de diagnostic de l'endométriose et/adénomyose et les facteurs socio-économiques. Des interactions seront recherchées avec l'âge, le type d'endométriose, la trajectoire de symptômes au cours de la vie, et l'infertilité. D'autres variables pourront être entrées dans le modèle pour tester leurs effets confondant ou d'interaction potentiels au cours de l'analyse.

7.4. Plan d'analyse détaillé

Le terme de comorbidité dans notre étude fait référence à toute maladie autre que l'endométriose et l'adénomyose. En effet, bien que l'adénomyose ait longtemps été décrite comme une forme d'endométriose, il semble aujourd'hui qu'elle constitue une pathologie distincte en termes de présentation clinique et mécanismes de pathogénèse¹⁶ ; pour cette étude, les deux entités seront considérées en une variable unique.

Dans un premier temps, nous utiliserons des statistiques descriptives pour décrire le nombre de comorbidités rapporté par les participantes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose à leur entrée dans la cohorte ainsi que leurs caractéristiques selon le nombre de comorbidités (0, 1, 2, 3, 4 et plus).

Nous étudierons ensuite les profils de comorbidités d'abord de manière globale, puis par tranches d'âge (18-25 ans, 26-35 ans, 36-45 ans, 46-55 ans, 56-65 ans et 66 ans et plus) en utilisant une classification ascendante hiérarchique (CAH) selon la méthode Ward. La CAH

nous permettra d'effectuer des regroupements de manière à rassembler dans chaque groupe les maladies les plus semblables, de telle sorte que l'homogénéité soit maximale à l'intérieur de chaque groupe et que l'hétérogénéité soit maximale d'une classe à l'autre. En fonction de l'arbre de classification obtenu, nous déterminerons en combien de classes il convient de regrouper l'ensemble des individus.

Les comorbidités seront entrées dans le modèle de manière simple (présence de chaque comorbidité codée en 0/1) en utilisant la liste de toutes les maladies disponibles dans la base de données ComPaRe **(O1)**.

Les caractéristiques associées à chaque profil seront ensuite examinées par des modèles de régression logistique. Des modèles de régression logistique classique analyseront les facteurs associés à la présence d'au moins une autre pathologie que l'endométriose et/ou l'adénomyose (comorbidité oui vs. non), tandis que des modèles de régression logistique multinomiale analyseront ceux associés aux différents profils de comorbidités identifiés dans le premier objectif **(O2)**.

Nous examinerons les associations entre les profils de comorbidités et l'évolution des symptômes douloureux **(O3)** et de la qualité de vie des patientes **(O4)** de manière prospective au cours du temps. L'évolution des symptômes sera basée sur le questionnaire sur les symptômes, rempli de façon annuelle, et celle de la qualité de vie sur l'EQ-5D, rempli de façon annuelle dans la cohorte. Ces analyses seront basées sur une modélisation longitudinale en utilisant des modèles mixtes, avec l'intercept et la pente en effets aléatoires. La comorbidité sera analysée dans un premier temps selon la présence/absence d'autres pathologies chroniques, puis selon les profils de comorbidité identifiés en O1. Les facteurs d'ajustement potentiels incluront les mêmes que ceux décrits précédemment, et ici encore, des interactions seront recherchées avec les mêmes facteurs que ceux mentionnés ci-dessus.

7.5. Retombées attendues

Notre étude permettra de décrire les profils de comorbidités chez les femmes atteintes d'endométriose et/ou adénomyose pour la première fois de manière aussi détaillée, dans une cohorte axée sur les maladies chroniques et ayant donc accès à des données sur un panel très large d'autres pathologies. Les résultats permettront d'enrichir la littérature, actuellement limitée dans ce domaine, et ils fourniront ainsi des connaissances importantes qui contribueront à mieux comprendre l'endométriose.

8. Aspects éthiques et réglementaires

Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable par le Comité de protection des personnes – Ile de France 1 (IRB : 0008367).

Le projet ComPaRe a reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) sous le numéro 16-395bis.

Le projet a reçu un avis favorable de la CNIL, sous le numéro de dossier n°916397 (DR-2016-459) en date du 25/11/2016.

8.1. Ce projet spécifique a obtenu les autorisations suivantes

Ce projet spécifique est mené dans le cadre de ComPaRe-Endométriose. Les autorisations reçues pour ComPaRe couvrent la réalisation de ce projet spécifique.

9. Bibliographie

1. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. Feb 19 2021;27(2):393-420.
2. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. Jul-Aug 2015;21(4):500-516.
3. Farland LV, Degan WJ, 3rd, Bell ML, et al. Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Risk of Incident Stroke: A Prospective Cohort Study. *Stroke*. Oct 2022;53(10):3116-3122.
4. Adewuyi EO, Mehta D, Nyholt DR. Genetic overlap analysis of endometriosis and asthma identifies shared loci implicating sex hormones and thyroid signalling pathways. *Hum Reprod*. Jan 28 2022;37(2):366-383.
5. Till SR, Nakamura R, Schrepf A, As-Sanie S. Approach to Diagnosis and Management of Chronic Pelvic Pain in Women: Incorporating Chronic Overlapping Pain Conditions in Assessment and Management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Jun 2022;49(2):219-239.
6. Maulitz L, Stickeler E, Stickel S, Habel U, Tchaikovski SN, Chechko N. Endometriosis, psychiatric comorbidities and neuroimaging: Estimating the odds of an endometriosis brain. *Front Neuroendocrinol*. Apr 2022;65:100988.
7. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Mar 2003;30(1):1-19, vii.
8. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*. Sep 2011;7(5):611-626.
9. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update*. Sep-Oct 2008;14(5):447-457.

10. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril*. Jul 2013;100(1):162-169.e161-162.
11. Porpora MG, Resta S, Fuggetta E, et al. Role of environmental organochlorinated pollutants in the development of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(4):565-567.
12. Viganò P, Somigliana E, Panina P, Rbellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update*. May-Jun 2012;18(3):248-259.
13. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. Nov 2017;60(6):579-586.
14. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The Risks for Ovarian, Endometrial, Breast, Colorectal, and Other Cancers in Women With Newly Diagnosed Endometriosis or Adenomyosis: A Population-Based Study. *Int J Gynecol Cancer*. Jul 2015;25(6):968-976.
15. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Aug 2006;20(4):465-477.
16. Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. Jul 1 2019;25(4):486-503.
17. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann Rheum Dis*. Jul 2016;75(7):1279-1284.
18. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Zervou MI, et al. Co-existence of endometriosis with 13 non-gynecological co-morbidities: Mutation analysis by whole exome sequencing. *Mol Med Rep*. Dec 2018;18(6):5053-5057.
19. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. May 1998;51(5):367-375.
20. Sun TT, Li XY, Shi JH, Wu YS, Gu ZY, Leng JH. Clinical Features and Long-Term Outcomes After Laparoscopic Surgery in Patients Co-existing With Endometriosis and Adenomyosis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:696374.
21. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet*. Mar 2023;55(3):423-436.
22. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Ieromonachou P, et al. Co-existence of benign gynecological tumors with endometriosis in a group of 1,000 women. *Oncol Lett*. Feb 2018;15(2):1529-1532.
23. Gousse-Breton Z GS, Petit E, Sauvanet E, Roman H, Indersie E, et al. Endometriosis diagnostic delay and its correlates: The ComPaRe-Endometriosis cohort. (under consideration for publication). 2022.
24. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. *Qual Life Res*. Apr 2004;13(3):695-704.