

Protocole de recherche :
Recours à une procédure de vitrification ovocytaire
chez les femmes atteintes d'endométriose

Responsable principal du projet :

Nom	KVASKOFF
Prénom	Marina
Affiliation(s)	Inserm, Université Paris-Saclay
Mail	marina.kvaskoff@inserm.fr
Téléphone	06 59 35 45 59

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
GABILLET Marie	Patiente (association)	EndoMIND
GAUTIER Juliette	Patiente (hors association)	
INDERSIE Émilie	Patiente (association)	EndoFrance
KVASKOFF Marina	Épidémiologiste	Inserm, Paris
LHUIILLERY Delphine	Médecin algologue	Paris
MILLEPIED Anne-Charlotte	Doctorante en sociologie	EHESS
NEVE DE MEVERGNIES Margaux	Doctorante en sociologie	EHESS
PETIT Erick	Radiologue	GHPSJ, Paris
PLOTEAU Stéphane	Gynécologue médical et obstétrique	CHU, Nantes
POULAIN Myriam	Patiente (association)	EndoAction
ROMAN Horace	Chirurgien gynécologue	Clinique Tivoli, Bordeaux
SAUVANET Éric	Gynécologue médical et obstétrique	GHPSJ, Paris
TASSY Sylvain	Gynécologue médical et obstétrique	Polyclinique Saint Jean, Nice

1. Contexte

L'endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique inflammatoire souvent chronique qui touche **10% des femmes** en âge de procréer¹. 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) : minime (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**. Si l'adénomyose a 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 pathogénèse². Cependant, l'endométriose et l'adénomyose comportant de nombreuses similitudes et coexistant fréquemment chez une même patiente, il est important de les étudier conjointement.

L'endométriose est associée à des symptômes particulièrement débilissants³: dysménorrhées (douleurs menstruelles), mais également douleurs abdominales acycliques, dyspareunies (douleurs lors des rapports sexuels), dysuries (douleurs lors de la miction), dyschézies (douleurs lors de l'évacuation de selles), troubles digestifs fonctionnels et fatigue chronique. En conséquence, la maladie a un impact profondément négatif sur les patientes en affectant différentes sphères de leur vie^{6,7} : 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.

L'endométriose est associée à de l'**infertilité** dans environ un tiers des cas¹. Les traitements actuels de l'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose comprennent des **options médicamenteuses**, afin de stimuler le développement des follicules, l'ovulation, ou d'inhiber la croissance et le développement des lésions, ainsi que des **techniques de procréation médicalement assistée (PMA)** via fécondation in vitro (FIV) ou insémination artificielle². Les mécanismes liant l'endométriose à l'infertilité sont encore peu clairs : au-delà des distorsions anatomiques de la zone pelvienne induites par la présence d'adhérences et de fibrose, ces mécanismes peuvent impliquer des anomalies hormonales, génétiques ou immunologiques intervenant à différents niveaux du système reproductif³.

Dans ce contexte, certaines patientes ont recours à une procédure de **vitrification ovocytaire** afin de préserver leur fertilité. Cependant, peu de données sont disponibles sur le profil des patientes ayant recours à cette procédure, l'utilisation effective des ovocytes et le taux de grossesse associé, ainsi qu'à son impact sur les symptômes douloureux de la maladie. Il est donc important de décrire ces éléments au sein d'une large population de femmes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose.

2. ComPaRe : Communauté de Patients pour la Recherche

Le présent projet sera niché dans la *Communauté de Patients pour la Recherche (ComPaRe)* (www.compare.aphp.fr). ComPaRe est un projet porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et l'Université de Paris visant à accélérer la recherche sur les maladies chroniques. ComPaRe s'appuie sur une e-cohorte de patients adultes, souffrant d'une maladie chronique. L'objectif est de recruter 100 000 patients en 10 ans et de les suivre pendant 10 ans.

Dans ComPaRe, les participants sont suivis via des questionnaires en ligne permettant de collecter des critères de jugement rapportés par les patients (en anglais « Patient Reported Outcome Measures » [PROMS]) ou des expériences rapportées par les patients (Patient Reported Experience Measures [PREMS]).

Les données rapportées directement par les patients ont pour objectif d'être enrichies par d'autres sources de données telles que :

- Données provenant de bases médico-administratives (e.g. SNDS)
- Données hospitalières (entrepôts de données hospitaliers)
- Données provenant des outils connectés des patients (mesure de l'activité physique, du sommeil, glycémie)

2.1. ComPaRe : une plateforme de recherche

ComPaRe est une infrastructure de recherche permettant à toute équipe de recherche publique (hospitalière, universitaire ou institutionnelle) d'utiliser des données collectées dans ComPaRe ou de demander la collecte de nouvelles données (e.g., en ajoutant de nouveaux questionnaires en ligne) pour répondre à des questions de recherche sur les maladies chroniques.

Le modèle permet d'accélérer la recherche dans les maladies chroniques en :

- *Simplifiant le recrutement des participants dans la recherche clinique.* Le recrutement des patients est réalisé une seule fois. Ensuite, les patients peuvent participer aux études qui les concernent et qui les intéressent.
- *Simplifier la réalisation de recherches nécessitant l'accès à des données externes (entrepôts de données hospitaliers, SNIIRAM, objets connectés etc.).*
- *Améliorant le partage de données.* Toutes les informations recueillies pourront être réutilisées. Ceci allègera le fardeau des participants qui ne devront pas répondre plusieurs fois à la même question, posée par des chercheurs différents ; limitant un « gâchis de la recherche »
- *Réduisant les coûts liés à la recherche avec une plateforme commune.* La plateforme ne sera construite qu'une seule fois et servira de multiples fois. Toutes les améliorations bénéficieront à l'ensemble des recherches qui y sont (et seront) menées.

2.2. ComPaRe-Endométrieuse

ComPaRe-Endométrieuse est une sous cohorte nichée dans ComPaRe qui est focalisée sur l'endométrieuse et l'adénomyose. 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'endométrieuse, d'adénomyose, ou des deux pathologies, quels que soient leur âge au diagnostic et leur parcours avec la maladie.

A leur entrée dans l'étude, toutes les participantes 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. Les participants ComPaRe 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.

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

- Le questionnaire initial (**Q1**) collecte des informations sur le diagnostic, le parcours médical et les antécédents familiaux de la maladie des patientes.
- Le questionnaire annuel de suivi (**Qs1**) porte sur la situation actuelle des patientes vis-à-vis de leurs symptômes. 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.
- Un questionnaire porte sur le parcours chirurgical des femmes et leurs examens d'imagerie médicale (IRM et échographies pelviennes) (**Q2**).
- 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).
- Ces questionnaires seront enrichis par l'envoi de trois questionnaires prochainement collectant des informations sur la santé reproductive et l'infertilité (**Q4**), les douleurs neuropathiques (**Q5**) et l'histoire menstruelle (**Q6**).

3. Objectifs

L'objectif de ce projet est de décrire :

O1 : le recours aux procédures de vitrification ovocytaire chez les femmes atteintes d'endométriose, ainsi que les suites de ce recours (en termes d'utilisation des ovocytes, de taux de grossesse associé, et d'impact sur les symptômes douloureux de la maladie) ;

O2 : les facteurs associés au recours à ces procédures ; et

O3 : les facteurs associés à un impact sur les symptômes des patientes dans l'étude ComPaRe-Endométriose.

4. Design

Etude observationnelle transversale.

4.1. Patients participants

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

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

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Questionnaire sur les procédures de congélation d'ovocytes : recours, prise en charge, douleurs, etc.	Au lancement de l'étude

5.2. 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
Age (continu)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Sexe (H,F)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Niveau de diplômes (7 classes) <ul style="list-style-type: none"> ○ Aucun diplôme ○ Certificat de formation générale (CFG), certificat d'étude primaire, diplôme national du brevet (BEPC ou Brevet des collèges) ○ Certificat d'aptitude professionnelle 	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe

(CAP) ou Brevet d'études professionnelles (BEP)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Baccalauréat ou diplôme équivalent ○ Diplôme de niveau Bac+2 (DUT, BTS, DEUG, écoles des formations sanitaires ou sociales...) ○ Diplôme de second ou troisième cycle universitaire (licence, maîtrise, master, DEA, DESS, doctorat) ou diplômes de grandes écoles ○ Autre diplôme 	
Profession principale (champ texte)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Statut marital (5 classes)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Lieu d'habitat	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Profession principale (champ texte)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Nombre de maladies chroniques (continue)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Type de maladies chroniques	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 (permettant le calcul d'un IMC)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Santé des femmes (nombre de grossesses/parité, contraception, ménopause, etc.)	Dernières données renseignées dans le dossier de santé
Questionnaire initial endométriose (Q1)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Suivi annuel endométriose (Qs1)	Dernier suivi disponible
Parcours chirurgical et examens d'imagerie médicale (Q2)	30 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Historique des dysménorrhées et douleurs abdominales (Q3a)	30 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Historique des dysuries, dyschézies et dyspareunies (Q3b)	45 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Douleurs neuropathiques (Q5)	Au moment du recueil de l'étude « Douleurs neuropathiques »
Santé reproductive et infertilité (Q4a-b)	Au moment du recueil de l'étude « Santé reproductive et infertilité »
Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)	Dernier suivi disponible
Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)	Dernier suivi disponible

→ Les données sur le statut tabagique, la consommation d'alcool et les symptômes dépressifs (PHQ-9) et d'anxiété (GAD-7) utilisées dans l'analyse seront issues des **questionnaires généraux postérieurs** à la collecte de données sur le recours aux procédures de vitrification ovocytaire. Les analyses utilisant ces données seront réalisées au sein de la sous-population ayant des données disponibles sur ces facteurs collectés postérieurement à ce questionnaire.

6. Analyses statistiques

6.1. Variables à but descriptif

Données générales

Age, niveau socio-économique, lieu de résidence, comorbidités (en ayant le détail des maladies afin de ne pas compter l'adénomyose comme une comorbidité lorsque la patiente souffre d'endométriose et d'adénomyose), atteinte d'endométriose/adénomyose/les deux, type et stade de l'endométriose, niveau d'éducation, statut professionnel, IMC et statut tabagique.

Congélation des ovocytes

Fréquence de patientes ayant eu recours au moins une fois à une procédure de vitrification ovocytaire, nombre d'ovocytes prélevés, fréquence du motif de la procédure, moyenne d'âge à la procédure, fréquence du statut marital au moment de la procédure, fréquence de niveau d'information sur la possibilité de faire cette procédure, fréquence de prise en charge par la sécurité sociale/mutuelle, fréquence du recours en France/à l'étranger, fréquence de recours aux ovocytes congelés et nombre moyen de fois, fréquence de patientes ayant eu au moins une grossesse issue de cette procédure, fréquence de patientes ayant eu des effets de la procédure sur les symptômes de l'endométriose, fréquence de patientes ayant eu une augmentation ou une diminution des douleurs, et fréquence de la durée de cette évolution (quelques jours/semaines/mois).

6.2. Critères d'évaluation

- Recours à une procédure de vitrification ovocytaire (au moins une fois vs. jamais)
- Déclaration de l'augmentation de l'intensité des symptômes douloureux après la procédure (oui vs. non, chez les femmes ayant déclaré avoir eu recours au moins une fois à cette procédure)

6.3. Variables d'intérêt et d'ajustement

Variables d'intérêt

Age, caractéristiques socio-démographiques, type et stade de la maladie, localisation des lésions, parcours chirurgical, historique des symptômes au cours de la vie, symptômes et traitements actuels, douleurs neuropathiques, parité, nombre de grossesses, statut et parcours vis-à-vis de l'infertilité, taux d'AMH, historique des caractéristiques menstruelles, antécédents familiaux d'endométriose,

d'adénomyose et de douleurs pelviennes chroniques, délai de diagnostic, présence de comorbidités, mode de vie (tabac, alcool, anthropométrie) et anxiété/dépression.

Afin d'étudier l'impact du recours à une procédure de vitrification ovocytaire sur certains facteurs, les analyses portant sur le statut tabagique, la consommation d'alcool et les symptômes dépressifs (PHQ-9) et d'anxiété (GAD-7) utilisées dans l'analyse seront issues des **questionnaires généraux postérieurs** à la collecte de données sur le recours à une procédure de vitrification ovocytaire. Les analyses utilisant ces données seront réalisées au sein de la sous-population ayant des données disponibles sur ces facteurs collectés postérieurement au questionnaire.

Variables d'ajustement

Variables d'ajustement a priori : âge, niveau socio-économique (niveau d'études, perception de la situation financière), année de diagnostic.

6.4. Plan d'analyse détaillé

Les analyses descriptives (**O1**) seront réalisées à l'aide de statistiques descriptives classiques (fréquences, écart-types, moyennes, percentiles).

Les facteurs associés au recours à une procédure de vitrification ovocytaire (**O2**) ainsi qu'à la déclaration d'un impact négatif sur les symptômes douloureux (**O3**) seront explorés par des modèles de régression logistique. Les facteurs explorés incluront ceux décrits dans les variables d'intérêt (6.3).

6.5. Retombées attendues

Ce projet, mené dans une grande cohorte de patientes en France, fournira des résultats importants et nouveaux qui décriront pour la première fois le recours aux procédures de vitrification ovocytaire et son impact sur les douleurs chez les femmes atteintes d'endométriose, à la fois via la collecte de nouvelles données et grâce à la richesse des données déjà collectées depuis plusieurs années au sein des cohortes ComPaRe et ComPaRe-Endométriose. Il donnera lieu à la rédaction d'un article scientifique qui sera soumis à des revues internationales à comité de lecture.

7. 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.

7.1. 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.

8. Bibliographie

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMra1810764
2. Filip L, Duica F, Pradatu A, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)* 2020;56(9) doi: 10.3390/medicina56090460
3. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:25-33. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002
4. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5
5. Rosenbaum J, Bourdel N, Khochbin S, et al. [Avenues of reflection for endometriosis research in France]. *Med Sci (Paris)* 2022;38(3):274-79. doi: 10.1051/medsci/2022027
6. members of the Endometriosis Guideline Core G, Becker CM, Bokor A, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009
7. Harb HM, Gallos ID, Chu J, et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2013;120(11):1308-20. doi: 10.1111/1471-0528.12366
8. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):79-88. doi: 10.1097/AOG.0000000000000592
9. Bourdon M, Santulli P, Bordonne C, et al. Presence of adenomyosis at MRI reduces live birth rates in ART cycles for endometriosis. *Hum Reprod* 2022;37(7):1470-79. doi: 10.1093/humrep/deac083
10. Bourdon M, Pham B, Marcellin L, et al. Endometriosis increases the rate of spontaneous early miscarriage in women who have adenomyosis lesions. *Reprod Biomed Online* 2022;44(1):104-11. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.10.003
11. Breintoft K, Pinnerup R, Henriksen TB, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10(4) doi: 10.3390/jcm10040667
12. Wang JQ, Zhang JM, Qian B. Adverse pregnancy outcomes for women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Ginekol Pol* 2021 doi: 10.5603/GP.a2021.0081
13. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(4):667-72 e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.019