

Protocole de recherche

Délai de diagnostic de l'endométriose dans la cohorte ComPaRe-Endométriose

Responsable principal du projet :

Nom	Kvaskoff
Prénom	Marina
Affiliation(s)	Inserm U1018, équipe « Exposome et Hérité » CESP

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
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
PLOTEAU Stéphane	Gynécologue médical et obstétrique	CHU, Nantes
POULAIN Myriam	Patiente (association)	EndoAction
ROMAN Horace	Chirurgien gynécologue	Clinique Tivoli, Bordeaux
ROMERIO Alice	Post-doctorante sociologue	CEET, Cnam, Paris
SAUVANET Éric	Gynécologue médical et obstétrique	GHPSJ, Paris
TASSY Sylvain	Gynécologue médical et obstétrique	Polyclinique Saint Jean, Nice

1. Contexte

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique, inflammatoire et hormono-dépendante qui touche 10% des femmes en âge de procréer (1). Elle se définit par la présence de cellules semblables à celles de l'endomètre se situant en dehors de l'utérus, généralement sur les surfaces péritonéales et les ovaires ; les lésions peuvent également toucher d'autres organes tels que les intestins et la vessie. Chez les femmes atteintes d'endométriose, les cellules réagissent aux hormones du cycle menstruel et saignent comme elles le feraient dans l'utérus, ce qui entraîne le développement de lésions, cicatrisations, inflammations, et adhérences entre les organes. Cette maladie est associée à des symptômes particulièrement débilitants qui ont un fort impact sur la qualité de vie des femmes atteintes : dysménorrhées (douleurs menstruelles chroniques), mais également douleurs abdominales acycliques, dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels), dysurie (douleurs lors de la miction), dyschésie (douleurs lors de l'évacuation de selles), troubles digestifs fonctionnels, douleurs neuropathiques et fatigue chronique (2). Cependant, certaines personnes peuvent être asymptomatiques, dans ce cas la maladie est souvent découverte de manière fortuite, lors d'une recherche des causes d'infertilité par exemple ; l'endométriose est en effet associée à une infertilité dans environ un tiers des cas (1). Ces symptômes affectent le bien-être physique, mental, sexuel et social des femmes ainsi que leur productivité au travail (2–4).

Malgré des symptômes débilitants qui affectent fortement la qualité de vie, l'endométriose reste difficile à diagnostiquer. Le diagnostic chirurgical par laparoscopie reste la référence dans de nombreux pays, bien qu'en Europe, l'imagerie soit désormais l'approche diagnostique recommandée (5). Le délai moyen de diagnostic est généralement d'environ 7 ans, d'après les résultats de Nnoaham et al. (2). Cette étude multicentrique a recruté 1400 femmes dans 16 cliniques de 10 pays et a rapporté un délai moyen de 6,7 ans entre l'apparition des symptômes et le diagnostic chirurgical. Cependant, le délai moyen de diagnostic variait considérablement d'un centre à l'autre, allant de 3,3 ans à Guangzhou, en Chine, à 10,7 ans à Sienne, en Italie. Des variations importantes ont également été observées dans des études récentes (6–14), allant de 5,4 ans dans une enquête en ligne portant sur 2004 femmes atteintes d'endométriose au Canada, à 13,0 ans dans une étude clinique portant sur 400 patientes atteintes d'endométriose à Pékin.

Les études explorant les facteurs associés au retard de diagnostic de l'endométriose sont rares. Dans l'ensemble, les études disponibles ont signalé des associations positives entre le retard de diagnostic et un âge plus jeune lors de l'apparition des symptômes (7,13,15–17), un nombre élevé de symptômes pelviens (douleur pelvienne chronique, dysménorrhée, dyspareunie, règles abondantes) (2), des symptômes cycliques (15), une mauvaise qualité de vie liée à la santé (12), une première année de consultation éloignée (14), la normalisation des

symptômes (tant de la part des patientes que des professionnels de la santé) (18) et un indice de masse corporelle (IMC) élevé (2). En revanche, des associations inverses ont été rapportées lorsqu'un gynécologue était consulté en premier (vs. un médecin généraliste) (17), l'infertilité (15), et la dysménorrhée sévère (par rapport à une dysménorrhée stable ou tolérable) (7). Nnoaham et al. ont également montré que le délai de diagnostic était plus court dans les centres où les soins de santé sont financés par des assurances individuelles ou privées que dans les centres où les soins de santé sont financés par l'État (2).

Plusieurs lacunes importantes subsistent dans notre connaissance des caractéristiques des patientes associées au délai de diagnostic de l'endométriose. À l'exception d'une étude basée sur 4 334 répondants de l'US Endometriosis Association (17), la plupart des études étaient basées sur de petits échantillons (de 50 à 2 610 femmes) (10,12) ou incluaient des femmes ayant subi un traitement chirurgical de l'endométriose - et donc peut-être des cas de maladie plus sévère. En outre, les ensembles de facteurs explorés étaient limités dans les recherches précédentes, peu d'études ont été menées en Europe et il n'existe pas de données sur le délai de diagnostic de l'adénomyose. Il est essentiel de remédier à ces limitations pour obtenir une image claire du profil des patientes associées au retard de diagnostic, ce qui permettra en fin de compte de réduire le délai de diagnostic, de mieux cibler les actions de politique publique et d'améliorer la prise en charge de l'endométriose et de l'adénomyose.

Dans cette étude, nous allons chercher à décrire le délai de diagnostic de l'endométriose et de l'adénomyose et à étudier leurs facteurs associés dans la cohorte ComPaRe-Endométriose.

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 Cité 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-Endométriose

ComPaRe-Endométriose est une sous cohorte nichée dans ComPaRe qui est focalisée sur l'endométriose 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 13 000 patientes atteintes d'endométriose, 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, sept questionnaires spécifiques ont été envoyés aux participantes :

- Le questionnaire initial (Q1), envoyé en 2019, collecte des informations sur le diagnostic, le parcours médical et les antécédents familiaux de la maladie des patientes.
- Le questionnaire annuel de suivi (Qs1), envoyé pour la première fois en 2020, 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 envoyé en janvier 2021 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).
- Un questionnaire en 4 parties sur les démarches de reconnaissance de la maladie (ALD, AAH, RQTH) (Q4a-d).
- Un questionnaire sur les thérapies alternatives utilisées par les patientes (Q5)
- Un questionnaire sur les douleurs neuropathiques (Q6)
- Un questionnaire sur l'infertilité (Q7)

3. Objectifs

Objectif 1 : Décrire les circonstances du diagnostic et les parcours jusqu'au diagnostic des femmes atteintes d'endométriose

Objectif 2 : Décrire le délai de diagnostic de l'endométriose (délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de la maladie) et explorer les facteurs associés à ce délai

4. Design

Ce projet est une étude **transversale fondée sur la réutilisation de données de la cohorte ComPaRe Endométriose.**

4.1. 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.

5. Données utilisées

5.1. Données ComPaRe Endométriose utilisées

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Questionnaire initial Q1 ComPaRe-Endométriose	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Questionnaire Q2 parcours chirurgical	30 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Questionnaires Q3 (a et b) historiques des symptômes	45 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose

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
Données démographiques (Age à l'inclusion, Sexe, statut marital, lieu d'habitat – code postal)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Niveau d'étude	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Données socioprofessionnelles	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.)	Dernières données renseignées dans le dossier de santé
Autres maladies chroniques – nombre de maladies	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe

Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière, bénéficie d'une assurance complémentaire)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
---	---------------------------------------

6. Analyses statistiques

L'analyse des données de cette étude sera réalisée par Zélia Breton, 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, chercheuse Inserm et épidémiologiste dans l'équipe.

6.1. Variables à but descriptif

Les participantes seront décrites avec les caractéristiques suivantes :

- Age au moment de la réponse au questionnaire
- Statut marital
- Niveau d'études
- Situation d'emploi
- Perception de la situation financière
- Bénéficiaire d'une assurance complémentaire
- Taille de la commune de résidence
- Pays de résidence

- Age au diagnostic
- Age aux 1ers symptômes
- Délai de diagnostic
- Type d'endométriose
- Adénomyose et/ou endométriose
- Stade de la maladie
- IMC
- Année du diagnostic
- Département de résidence (-> pour en déduire le nombre de gynécologues dans le département de résidence)

6.2. Critères d'évaluation

- Age au diagnostic - Age aux 1ers symptômes = Délai de diagnostic

Le délai de diagnostic est ainsi calculé en années.

6.3. Variables d'intérêt et d'ajustement

Variables d'intérêt

- Délai de diagnostic
- Age à l'inclusion
- Statut marital
- Niveau d'études
- Situation d'emploi
- Perception de la situation financière
- Accès à une mutuelle
- Département et commune de résidence (ou code postal) – en déduira taille de la commune de résidence
- Nombre de comorbidités
- IMC
- Age à la ménarche
- Parité
- Pire niveau des symptômes (dysménorrhées, douleurs abdominales, dyspareunies, dyschésies, dysuries, dysuries) avant le diagnostic – valeurs NRS
- Type d'endométriose
- Antécédent d'endométriose / d'adénomyose / de douleurs pelviennes chroniques
- Age aux premiers symptômes
- Age au diagnostic
- Année du diagnostic
- Symptômes qui ont mené à consulter
- Élément qui a permis de poser le diagnostic
- Personne qui a posé le diagnostic
- Personne qui a suspecté la maladie
- Nombre de professionnels de santé consultés avant le diagnostic
- Nombre de types de professionnels de santé consultés avant le diagnostic
- Nombre de gynécologues, radiologues et généralistes consultés avant le diagnostic
- Nombre de consultations chez un gynécologue, radiologue et généraliste avant le diagnostic
- Nombre de chirurgies pour l'endométriose
- Diagnostic d'endométriose
- Stade d'endométriose
- Précarité (EPICES) - propriétaire et hébergé en cas de difficultés
- Statut vis-à-vis de la fertilité

Variables d'ajustement

Plusieurs modèles d'ajustement seront construits : un modèle 1 ajusté sur l'âge, un modèle 2 ajusté en plus sur les facteurs socio-économiques et l'année de diagnostic, et un modèle 3 ajusté sur le type d'endométriose.

6.4. Plan d'analyse détaillé

Le délai de diagnostic sera décrit à l'aide de statistiques descriptives selon les caractéristiques des femmes et leur parcours de soin jusqu'au diagnostic (**O1**). Puis, des analyses seront menées par modèles de régression linéaire pour explorer les facteurs associés (**O2**) au délai de diagnostic.

Deux questionnaires distincts ont permis de recueillir des données sur l'intensité des symptômes tout au long de la vie, en évaluant les pires niveaux de douleur sur une échelle (*numeric rating scale*, NRS) allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable) pour 5 types de douleur : dysménorrhée, dyspareunie, dyschésie, dysurie et douleur abdominale, dans 5 tranches d'âge (≤ 15 , 16-20, 21-30, 31-40, et 41+ ans). Afin d'évaluer les associations entre le niveau de douleur pré-diagnostic et le délai de diagnostic, nous allons prendre en compte le niveau de douleur maximal rapporté jusqu'à la fin de l'étude. Nous allons prendre en compte le niveau de douleur maximal rapporté jusqu'à la même tranche d'âge que l'âge au moment du diagnostic (par exemple, le niveau de douleur dans la tranche d'âge 21-30 ans sera retenu si l'âge au moment du diagnostic est de 25 ans, et le niveau de douleur entre 21-30 ans est plus élevé que dans les tranches d'âge ≤ 15 et 16-20 ans).

Les analyses utilisant ces données seront réalisées au sein de la sous-population ayant des données disponibles pour calculer le délai de diagnostic.

6.5. Retombées attendues

Notre étude permettra d'améliorer nos connaissances sur les facteurs liés au délai de diagnostic de l'endométriose en France et, à terme, contribueront à fournir une base pour le développement de politiques d'amélioration de la prise en charge des patientes.

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 est à 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.
2. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96(2):366-373.e8.
3. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012;27(5):1292–9.
4. Rush G, Misajon R, Hunter JA, Gardner J, O’Brien KS. The relationship between endometriosis-related pelvic pain and symptom frequency, and subjective wellbeing. *Health Qual Life Outcomes* 2019;17:123.
5. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open* 2022;
6. Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, et al. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* 2020;10.
7. Han XT, Guo HY, Kong DL, Han JS, Zhang LF. Analysis of characteristics and influence factors of diagnostic delay of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2018;53(2):92–8.
8. Armour M, Sinclair J, Ng CHM, Hyman MS, Lawson K, Smith CA, et al. Endometriosis and chronic pelvic pain have similar impact on women, but time to diagnosis is decreasing: an Australian survey. *Sci Rep* 2020;10.
9. Aubry G, Bencharif C, Vesale E, Oueld E, Dietrich G, Collinet P, et al. [Delays and pathways for patients with endometriosis in France: A multicenter study]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2022;S2468-7189(22)00341-5.
10. Ellis K, Munro D, Wood R. The experiences of endometriosis patients with diagnosis and treatment in New Zealand. *Frontiers in Global Women’s Health* 2022;
11. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol* 2020;40(1):83–9.
12. Mousa M, Al-Jefout M, Alsafar H, Becker CM, Zondervan KT, Rahmioglu N. Impact of Endometriosis in Women of Arab Ancestry on: Health-Related Quality of Life, Work Productivity, and Diagnostic Delay. *Frontiers in Global Women’s Health* 2021;2.
13. Pino I, Belloni GM, Barbera V, Solima E, Radice D, Angioni S, et al. “Better late than never but never late is better”, especially in young women. A multicenter Italian study

on diagnostic delay for symptomatic endometriosis. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2022;1–7.

14. Tewhaiti-Smith J, Semprini A, Bush D, Anderson A, Eathorne A, Johnson N, et al. An Aotearoa New Zealand survey of the impact and diagnostic delay for endometriosis and chronic pelvic pain. *Scientific Reports* 2022;12.
15. Staal AHJ, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81(4):321–4.
16. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2003;18(4):756–9.
17. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertility and Sterility* 2009;91(1):32–9.
18. Simpson CN, Lomiguen CM, Chin J. Combating Diagnostic Delay of Endometriosis in Adolescents via Educational Awareness: A Systematic Review. *Cureus* 2021;13(5).