

Protocole de recherche :
Étude descriptive des douleurs neuropathiques chez les personnes atteintes d'endométriose et/ou adénomyose

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
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
POULAIN Myriam	Patiente (association)	EndoAction
ROMAN Horace	Chirurgien gynécologue	Clinique Tivoli, Bordeaux

1. Contexte

L'endométriose est une **maladie gynécologique chronique** et inflammatoire 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 et provoquant des lésions, généralement sur les surfaces péritonéales et les ovaires. Ces cellules peuvent également toucher d'autres organes tels que les intestins et la vessie.

Cette maladie est associée à des symptômes particulièrement invalidants qui ont un fort impact sur la vie des femmes touchées (2). **Le symptôme principal de l'endométriose est la douleur sous plusieurs formes** : dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies, et douleurs abdominales.

La **douleur associée à l'endométriose est complexe** car elle n'est pas corrélée à l'étendue anatomique de la maladie (3). La douleur peut être **nociceptive** (résultant d'une lésion des tissus), inflammatoire (douleur nociceptive associée à une inflammation active), **neuropathique** (causée par une atteinte ou une maladie du système nerveux), ou un **mélange de ces éléments**, avec une prédominance variable du type de douleurs entre les patientes. La **douleur neuropathique** est une composante importante de la douleur pelvienne chronique dans l'endométriose (4). Elle est présente chez plus de la moitié des patientes et liée à des niveaux élevés de sévérité de la douleur (5). Il est donc important de recueillir des données sur ce type de douleur auprès des participantes de ComPaRe-Endométriose afin d'avoir une image complète des symptômes de la douleur chez les femmes atteintes d'endométriose. Le questionnaire painDETECT (6) permet de prédire de manière adéquate la composante neuropathique de la douleur dans l'endométriose (5,7).

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-Endométriose

ComPaRe-Endométriose est une sous-cohorte nichée dans ComPaRe 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 11 000 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, **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 (**Qs**) 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.
- Deux questionnaires portent sur l'historique des symptômes au cours de la vie et leur sévérité (dysménorrhées et douleurs abdominales (**Q2a**) ; dysuries, dyschézies et dyspareunies (**Q2b**)). Ces douleurs sont mesurées par échelle visuelle analogique et les données sont recueillies de manière rétrospective pour plusieurs tranches d'âge (≤ 15 ans, 16-20 ans, 21-30 ans, 31-40ans, >40 ans).
- Un questionnaire porte sur le parcours chirurgical des femmes et leurs examens d'imagerie médicale (IRM et échographies pelviennes) (**Q3**).
- Un questionnaire en 4 parties sur les démarches de reconnaissance de la maladie (ALD, AAH, RQTH) (**Q4a-d**).
- Ces questionnaires seront enrichis par l'envoi de deux questionnaires prochainement collectant des informations sur l'infertilité (**Q5**) et l'histoire menstruelle (**Q7**).

3. Objectifs

Objectif 1 : Décrire la **prévalence des douleurs neuropathiques** au sein de la cohorte ComPaRe-Endométriose :

- Globalement parmi les participantes répondant au questionnaire ;
- Dans un sous-échantillon représentatif de la population ayant répondu au questionnaire endométriose initial en termes de caractéristiques sociodémographiques et niveau de sévérité des douleurs lors de la réponse au premier questionnaire de suivi.

Objectif 2 : Décrire la **localisation des douleurs neuropathiques** chez les personnes atteintes d'endométriose et/ou adénomyose.

Objectif 3 : Étudier les **facteurs associés à la présence d'un composant neuropathique de la douleur** (score painDETECT ≥ 19) chez les personnes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose.

Objectif 4 : Étudier de manière prospective **l'évolution des douleurs neuropathiques** chez les personnes atteintes d'endométriose et/ou adénomyose.

4. Design

Ce projet est une étude observationnelle transversale.

4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Toutes les patientes incluses dans la cohorte spécifique ComPaRe-Endométriose sont 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
Q1 - Questionnaire initial endométriose	2024
Qs - Questionnaire de suivi annuel endométriose	2024
Q2 - Questionnaire Parcours chirurgical et examens d'imagerie médicale	2024
Q3a - Questionnaire Historique des dysménorrhées et douleurs abdominales	2024
Q3b - Questionnaire Historique des dysuries, dyschézies et dyspareunies	2024
Q4b - Questionnaire Santé reproductive et infertilité (volet b- Infertilité)	2024
Q5 - Questionnaire douleurs neuropathiques (questionnaire painDETECT)	2024

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 :

- Données démographiques (Age, Sexe, statut marital, lieu d'habitat)
- Niveau d'étude
- Données socioprofessionnelle
- Origine géographique des parents du participant
- Statut tabagique
- Consommation d'alcool
- Données anthropométriques
- Suivi de conseils hygiéno-diététiques (régime, activité physique) et prise en charge non médicamenteuse (psychothérapie, acupuncture...). Questionnaire d'inclusion/suivi annuel.
- Handicaps
- Santé des femmes (nombre de grossesses/parité, contraception, ménopause, etc.)
- Autres maladies chroniques (*avec le détail des maladies afin de ne pas compter une comorbidité lorsque la femme est atteinte d'endométriose et d'adénomyose*).
- Traitements pris par le patient
- Fardeau du traitement (TBQ)
- Observance aux traitements médicamenteux
- Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)
- Qualité de vie (EQ-5D)

- Sévérité des symptômes (MYMOP2)
- Qualité de sommeil (PSQI)
- Activité physique (IPAQ)
- Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)

6. Analyses statistiques

L'analyse des données de cette étude sera réalisée par un.e membre de l'équipe de recherche ComPaRe-Endométriose, 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, chercheuse Inserm et épidémiologiste dans l'équipe.

6.1. Variables à but descriptif

Les participantes seront décrites avec les caractéristiques suivantes : âge, 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, et statut professionnel.

6.2. Critères d'évaluations

Un questionnaire sera envoyé tous les 6 mois aux participantes de ComPaRe-Endométriose pour évaluer si elles présentent des douleurs neuropathiques (Q6 - questionnaire douleurs neuropathiques, basé sur le painDETECT). Les premières données recueillies par ce questionnaire prospectif seront utilisées pour notre étude. Le score résultant du questionnaire permettra d'identifier les patientes ayant une prédominance de douleur nociceptive (score ≤ 12) ou de douleur neuropathique (score ≥ 19).

6.3. Plan d'analyse détaillé

La **prévalence des douleurs neuropathiques** au sein de la population ComPaRe-Endométriose sera calculée à l'aide de **statistiques descriptives** et par le **calcul des scores du painDETECT (O1)**. Un score inférieur ou égal à 12 correspond à une absence de douleur neuropathique, un score entre 13 et 18 correspond à une douleur mixte (i.e., nociceptive et neuropathique) et fera l'objet d'une catégorie spécifique, et un score supérieur ou égal à 19 correspond à la présence d'une douleur neuropathique. Une prévalence moyenne sera calculée sur un grand nombre de sous-échantillons représentatifs de la population générale de ComPaRe-Endométriose, en tenant compte des facteurs sociodémographiques ainsi que du niveau de sévérité des douleurs.

Des **associations** avec les **autres formes de douleurs de l'endométriose** et leur **niveau de sévérité** seront recherchées à l'aide de **régressions logistiques (O2)**. Ces autres formes de douleurs sont rapportées par les femmes dans le questionnaire de suivi (**QS**) envoyé annuellement. Leur niveau de sévérité est mesuré par une Échelle Visuelle Analogique (EVA) évaluant le pire niveau de sévérité de ces douleurs de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable). Si plusieurs questionnaires de suivi sont remplis, nous considérerons les réponses du questionnaire de suivi le plus proche.

Un **suivi prospectif** permettra d'étudier **l'apparition et l'évolution de cette forme de douleur** dans cette population (**O3**). Une analyse sera menée à l'aide de **régression logistique pour explorer de nombreux facteurs** potentiellement associés à ces douleurs (type et stade d'endométriose, autres symptômes, chirurgies, localisation des lésions, caractéristiques menstruelles...).

Une **analyse descriptive** sera réalisée pour **détailler de manière précise les zones de localisation des douleurs neuropathiques**. Les zones considérées seront celles des personnes ayant rapporté un score ≥ 19 au painDETECT ; les zones prises en compte seront celles avec une propagation de la douleur. Enfin, une **recherche d'interaction avec la localisation des lésions** sera réalisée (**O4**). Ces données sont rapportées par les femmes dans le questionnaire **Q3** sur le parcours chirurgical et les examens d'imagerie médicale (IRM et échographies pelviennes).

Pour l'ensemble des régressions logistiques, **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 un modèle 3 ajusté sur les facteurs identifiés comme ayant un fort impact lors des analyses.

6.4. Retombées attendues

Plusieurs études rapportent que les femmes atteintes d'endométriose peuvent souffrir de douleurs neuropathiques (4). Selon une étude, ces douleurs sont présentes chez **plus de la moitié des patientes** et liées à des niveaux élevés de sévérité de la douleur (5). Il est important de pouvoir **évaluer la prévalence de ces douleurs au sein d'une autre population**.

Par ailleurs, la maladie comprend une multitude de symptômes douloureux qui varient d'une personne à l'autre, cette hétérogénéité n'est pas bien comprise aujourd'hui. Notre étude aidera à **mieux comprendre les mécanismes de la douleur** chez les patientes atteintes de la maladie.

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 Mar 26;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 Aug;96(2):366-373.e8.
3. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Feb;209:8–13.
4. Zheng P, Zhang W, Leng J, Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. J Pain Res. 2019 May 8;12:1447–56.
5. Whitaker LHR, Reid J, Choa A, McFee S, Seretny M, Wilson J, et al. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. PLoS One. 2016 Apr 5;11(4).
6. Freynhagen R, Tölle TR, Gockel U, Baron R. The painDETECT project - far more than a screening tool on neuropathic pain. Curr Med Res Opin. 2016 Jun;32(6):1033–57.

7. Coxon L, Wiech K, Vincent K. Is there a neuropathic-like component to endometriosis-associated pain? Results from a large cohort questionnaire study. bioRxiv. 2020 Jul 2;2020.07.01.181917.