

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
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	Docteure en sociologie	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 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 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. L'endométriose 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, dont les formes les plus souvent décrites incluent 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). Une étude récente suggère

qu'elle est présente chez plus de la moitié des patientes et qu'elle est liée à des niveaux élevés de sévérité de douleur (5). Cependant, très peu de données existent sur la prévalence des douleurs neuropathiques chez les femmes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose, et les facteurs associés à la présence de ce type de douleurs est largement inconnu. Il a été montré que le questionnaire painDETECT (6) était un instrument adéquat pour déterminer 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 12 000 patientes atteintes

d'endométriase, 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, 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. 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-Endométriase, **cinq questionnaires spécifiques** ont été envoyés aux participantes :

- Le questionnaire initial (**Q1**) collecte des informations sur le diagnostic, le parcours médical pré-diagnostic 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 numérique d'évaluation de la douleur. 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 numérique d'évaluation de la douleur 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).
- Ces questionnaires seront enrichis par l'envoi de deux questionnaires prochainement collectant des informations sur la santé reproductive et l'infertilité (**Q4a-c**) et sur l'histoire menstruelle des patientes (**Q5**).
- Le présent projet propose de recueillir des données sur la composante neuropathique de la douleur chez les femmes atteintes d'endométriase via l'instrument painDETECT (5-7).

3. Objectifs

Objectif 1 : Décrire la prévalence des douleurs neuropathiques au sein des participantes de la cohorte ComPaRe-Endométriase

Objectif 2 : Explorer les facteurs associés à la présence d'un composant neuropathique de la douleur (score painDETECT ≥ 19) chez les femmes atteintes d'endométriase 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	Mai 2023
Qs - Questionnaire de suivi annuel endométriose	Mai 2023
Q2 - Questionnaire Parcours chirurgical et examens d'imagerie médicale	Mai 2023
Q3a - Questionnaire Historique des dysménorrhées et douleurs abdominales	Mai 2023
Q3b - Questionnaire Historique des dysuries, dyschézies et dyspareunies	Mai 2023
Q4b - Questionnaire Santé reproductive et infertilité (volet b- Infertilité)	Mai 2023
Q5 - Questionnaire douleurs neuropathiques (questionnaire painDETECT)	Mai 2023

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 socioprofessionnelles
- 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

6.1. Variables à but descriptif

Les participantes seront décrites avec les caractéristiques suivantes :

Caractéristiques générales

Age moyen au moment de la réponse au questionnaire, fréquence de niveau d'études, du statut vis-à-vis de l'emploi, de la perception de la situation financière, de l'adhésion à une mutuelle santé complémentaire, IMC moyen, nombre moyen et fréquence du type de comorbidités, fréquence du type d'atteinte (endométriose/adénomyose/les deux), et fréquence du type et du stade de l'endométriose.

Douleurs neuropathiques

Fréquence de la présence de douleurs au cours des 4 dernières semaines (oui vs non), valeur moyenne du niveau de douleur actuel et des niveaux de douleur moyen et le plus élevé au cours des 4 dernières semaines (mesurés par échelle d'évaluation numérique de la douleur (de 0 à 10)), fréquence de déroulement de la douleur, de zone principale de la douleur, de propagation de la douleur (oui vs non), fréquence des grandes zones de propagation de douleur (fréquence de couples zone de départ/zone d'arrivée, d'abord tel quel puis en regroupant des grandes zones selon la distribution des zones déclarées), fréquence de la durée de présence de cette douleur avec propagation (<1, 1-2, 2-4, 4-6, 6-10, >10 ans)

Fréquence des catégories d'intensité de la sensation de brûlure, picotements, de douleur au contact léger, de pics soudains de douleur/chocs électriques, de douleur au chaud/froid, de diminution de la sensibilité de la peau, de douleur à la pression de la zone concernée (catégories : pas du tout, très peu, légèrement, modérément, fortement, très fortement)

→ Le calcul du score painDETECT sera réalisé de la façon suivante (6):

1) Somme des valeurs sur l'ensemble des questions « intensité de la douleur » (score sur 35) :

- affectation d'une valeur de 0 pour chaque catégorie « pas du tout » cochée

- valeur de 1 pour chaque catégorie « très peu » cochée

- valeur de 2 pour chaque catégorie « légèrement » cochée

- valeur de 3 pour chaque catégorie « modérément » cochée

- valeur de 4 pour chaque catégorie « fortement » cochée

- valeur de 5 pour chaque catégorie « très fortement » cochée

2) Ajout ou retrait de points au score selon les réponses à la question « déroulement de la douleur » (score total sur 38) :

- ajout/retrait de 0 point lorsque la catégorie « douleur constante avec de légères fluctuations » est cochée
- retrait d'1 point lorsque la catégorie « douleur constante ponctuée de pics de douleur » est cochée
- ajout d'1 point lorsque la catégorie « pics de douleur sans douleur de fond » est cochée
- ajout d'1 point lorsque la catégorie « fréquents pics de douleur avec douleur de fond » est cochée
- ajout de 2 points lorsque la douleur se propage dans d'autres zones du corps

6.2. Critères d'évaluation

Présence d'un composant neuropathique de la douleur (score painDETECT \geq 19)

6.3. Plan d'analyse détaillé

La prévalence des douleurs neuropathiques sera calculée à l'aide de statistiques descriptives par le calcul et l'analyse du score au questionnaire painDETECT (**objectif O1**). Nous décrivons la fréquence de chaque catégorie du score : douleur neuropathique improbable (score painDETECT \leq 12), résultat ambigu ($13 \leq$ score painDETECT \leq 18) et présence probable d'un composant de douleur neuropathique (score painDETECT \geq 19).

Les facteurs associés à la présence d'un composant de douleur neuropathique (**objectif O2**) seront explorés par des modèles de régression logistique classique. La stratégie de modélisation impliquera la construction d'un modèle 1 ajusté sur l'âge, d'un modèle 2 ajusté en plus sur le niveau d'études, le statut vis-à-vis de l'emploi, la perception de la situation financière et l'année de diagnostic, et un modèle 3 pourra être construit par ajout de variables statistiquement significatives dans le modèle 2 si pertinent. Des interactions seront recherchées selon l'âge médian, le statut endométriose/adénomyose, et le statut vis-à-vis de l'infertilité.

Les variables d'intérêt pour cette analyse incluront :

Questionnaires généraux

Niveau d'études, statut vis-à-vis de l'emploi, perception de la situation financière, adhésion à une mutuelle santé complémentaire, IMC, nombre et type de comorbidités, parité, statut tabagique, consommation d'alcool, qualité de vie (EQ-5D), qualité de sommeil (score PSQI), niveau d'activité physique, scores d'anxiété et de dépression

Questionnaires spécifiques

Questionnaire	Variables
Q1 - Questionnaire initial endométriose	Type d'atteinte (endométriose, adénomyose, les deux), délai de diagnostic (âge aux 1ers symptômes et âge au diagnostic), type et stade de l'endométriose
Qs - Questionnaire de suivi annuel endométriose	Type de douleur et intensité mesurée par échelle numérique d'évaluation de la douleur + type de traitement déclarés dans le dernier Qs
Q2 - Questionnaire Parcours chirurgical et examens d'imagerie médicale	Nombre d'opérations chirurgicales pour endométriose et nombre de chirurgiens intervenus, localisation des lésions, complications chirurgicales, type et stade de

	l'endométriose (volet chirurgie + imagerie)
Q3a - Questionnaire Historique des dysménorrhées et douleurs abdominales	Trajectoire de douleurs pelviennes au cours de la vie (données sur dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies, et douleurs abdominales)
Q3b - Questionnaire Historique des dysuries, dyschézies et dyspareunies	
Q4b - Questionnaire Santé reproductive et infertilité (volet b- Infertilité)	Statut vis-à-vis de l'infertilité
Q5 - Questionnaire douleurs neuropathiques (questionnaire painDETECT)	Age au moment de la réponse au questionnaire, niveaux de douleur actuel, et moyen/le plus élevé au cours des 4 dernières semaines

6.4. Retombées attendues

Cette étude permettra d'enrichir la littérature, actuellement peu fournie, sur la prévalence d'un composant neuropathique de la douleur chez les femmes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose. Elle permettra également pour la première fois d'explorer les facteurs associés à ce type de douleur en utilisant un large panel de caractéristiques individuelles et liés à la pathologie. Au total, ce projet permettra d'améliorer nos connaissances actuelles sur les mécanismes de la douleur dans l'endométriose.

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.