

**Protocole de recherche :**

Facteurs associés aux niveaux d'anxiété et de dépression des femmes atteintes  
d'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
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
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 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, cicatrises, 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, dyspareunies (douleurs lors des rapports sexuels), dysuries (douleurs lors de la miction), dyschézies (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). Malheureusement, les femmes atteintes témoignent fréquemment d'un parcours d'errance avec la maladie – le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est estimé à 7 ans en moyenne.

L'endométriose est une maladie chronique pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement curatif (5). La stratégie thérapeutique consiste à soulager les symptômes douloureux avec en première intention un traitement hormonal ; une prise d'antalgiques peut également être proposée, ainsi que des thérapies complémentaires non médicamenteuses (kinésithérapie, ostéopathie...) et de l'activité physique (6–8).

Les symptômes particulièrement lourds, le long parcours de soins ainsi que le manque de reconnaissance des difficultés vécues par les patientes ont potentiellement un retentissement important sur leur moral, comme le suggèrent certaines études menées à l'étranger (9). Cependant, la littérature sur l'impact de l'endométriose dans le quotidien des patientes jusqu'à présent a principalement porté sur la qualité de vie en général, et sur l'impact économique et professionnel de la maladie. L'impact psychologique n'a commencé à être étudié que récemment (10-14). Par ailleurs, les précédentes études ont été majoritairement conduites dans des pays anglo-saxons, et elles étaient limitées par l'utilisation de mesures hétérogènes, un faible nombre de cas (~200 maximum), et la sélection de populations de patientes traitées/opérées à l'hôpital.

Aujourd'hui, il est crucial de disposer d'une vue d'ensemble des facteurs associés au moral des patientes atteintes d'endométriose afin d'identifier, au sein d'une même population, les besoins spécifiques des patientes et ainsi améliorer la qualité de leur prise en charge. Il est également essentiel de disposer de données françaises afin de cibler au mieux les actions des politiques publiques.

Cette étude vise à analyser, chez les femmes atteintes d'endométriose, les facteurs associés d'une part à leur niveau d'anxiété (échelle GAD-7), et d'autre part à leur niveau de dépression (échelle PHQ-9) dans la cohorte. Elle propose dans un premier temps une analyse transversale avant la mise en place d'une étude prospective sur ce sujet.

## **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](http://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

A leur entrée dans l'étude, tous 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 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, **six 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, douleurs abdominales) au cours des 3 derniers mois, mesuré par échelle de notation numérique. 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 de notation numérique et les données sont recueillies de manière rétrospective pour plusieurs tranches d'âge (≤15ans, 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 porte sur les **démarches de reconnaissance de la maladie (ALD, AAH, RQTH) (Q4a-d)**.
- Un questionnaire porte sur le recours aux thérapies alternatives et complémentaires (Q5).
- Un autre porte sur les douleurs neuropathiques (Q6).
- Ces questionnaires seront enrichis par l'envoi de deux questionnaires prochainement collectant des informations sur l'infertilité (Q7a), et le recours à une procédure de congélation des ovocytes (Q7b).

### 3. Objectifs

**Objectif 1** : Décrire les niveaux d'anxiété et de dépression des femmes atteintes d'endométriose à l'inclusion dans la cohorte ComPaRe-Endométriose (PHQ-9 et GAD-7).

**Objectif 2** : Explorer les facteurs associés à ces niveaux d'anxiété et de dépression.

### 4. Design

Ce projet est une étude **observationnelle transversale**.

#### 4.1. Patients participants

Les critères d'éligibilité sont :

Participants ayant déclaré avoir de l'endométriose et/ou de l'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. Données recueillies dans ComPaRe Endométriose

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 Qs1 ComPaRe-Endométriose	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Questionnaire Q2 parcours chirurgical	30 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, Sexe, statut marital, lieu d'habitat)	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
Santé des femmes (nombre de grossesses/parité, contraception, ménopause, etc.)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Autres maladies chroniques	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe

## 6. Analyses statistiques

L'analyse des données de cette étude sera réalisée par Zélia Goussé-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 :

- Niveau de dépression, selon le score de l'échelle PHQ-9
- Niveau d'anxiété, selon le score de l'échelle GAD-7
- Age au moment de la réponse au questionnaire Moral (PHQ9 et GAD7)
- Pire niveau de symptômes douloureux (dysménorrhées, douleurs abdominales, dyspareunies, dyschézies, dysuries, dysuries) – valeurs issues du Qs (en amont de la réponse au Questionnaire Moral)
- Parité
- Nombre de comorbidités
- Etat de santé perçu
- Délai de diagnostic
- Type d'endométriose
- Symptomatique
- Perception de la situation financière
- Statut marital
- Situation vis-à-vis de l'emploi

## 6.2. Critères d'évaluation

- Niveau de dépression (PHQ-9) (0-4 = « Minime » vs. 5-9 = « Légère » ; 10-14 = « Modérée » ; 15-19 = « Modérément sévère » ; 20-27 = « Sévère »)
- Niveau d'anxiété (GAD-7) (0-4 = « Minime » vs. 5-9 = « Légère » ; 10-14 = « Modérée » ; 15-21 = « Sévère »)

Le *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), permet le calcul d'un score allant de 0 (pas de dépression) à 27 (dépression sévère), et le *Generalized Anxiety Disorder Questionnaire* (GAD-7) génère un score allant de 0 (pas d'anxiété) à 21 (anxiété sévère).

## 6.3. Variables d'intérêt et d'ajustement

### Variables d'intérêt

- Age au moment de la réponse au questionnaire Moral (PHQ9 et GAD7)
- Pires niveaux de symptômes douloureux (dysménorrhées, douleurs abdominales, dyspareunies, dyschézies, dysuries, dysuries) (en amont de la réponse au questionnaire Moral)
- Autres symptômes liés à l'endométriose (baisse de libido, douleur sciatique...)
- Parité
- Nombre de grossesses

- Nombre de grossesses incomplètes
- 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
- Nombre de comorbidités
- Age au diagnostic
- Age aux premiers symptômes
- Délai de diagnostic
- Temps écoulé depuis le diagnostic au moment de la validation du questionnaire Moral
- Département et commune de résidence (ou code postal)
- Diagnostic d'endométriose/adénomyose
- Fréquence de suivi de l'endométriose
- Type d'endométriose
- Stade d'endométriose
- Symptomatique
- Perception de la situation financière
- Statut marital
- Situation d'emploi
- Niveau d'études
- Accès à une mutuelle
- Antécédents familiaux d'endométriose / d'adénomyose / de douleurs pelviennes chroniques

### **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 les facteurs ayant un impact important sur les niveaux d'anxiété et de dépression, identifiés lors de l'analyse. Dans le modèle 3, nous considérerons comme facteurs de confusion potentiels les facteurs qui étaient statistiquement significatifs au seuil de 5% dans le modèle 2.

#### **6.4. Plan d'analyse détaillé**

Les niveaux d'anxiété et de dépression seront décrits à l'aide de statistiques descriptives selon les caractéristiques des femmes (O1). Ces données seront décrites à partir des échelles de dépression PHQ9 et d'anxiété GAD7 renseignées au cours du suivi dans ComPaRe.

Puis, des analyses seront menées par régression logistique pour explorer les facteurs associés (O2) :

- à un niveau d'anxiété élevé (selon la distribution, modéré/sévère vs. minime/léger)
- à un niveau de dépression élevé (selon la distribution, modérément sévère/sévère vs. minime/léger/modéré)

Afin de pouvoir examiner les liens entre symptômes douloureux et niveau d'anxiété et dépression, nous sélectionnerons les échelles GAD-7 et PHQ-9 renseignées au plus proche du premier questionnaire de suivi de ComPaRe Endométriose.

## **6.5. Retombées attendues**

Cette étude permettra pour la première fois de décrire les facteurs associés au niveau de dépression et d'anxiété chez des patientes atteintes d'endométriose. Il s'agit d'une analyse transversale préliminaire visant à informer une analyse prospective ultérieure. A terme, les résultats de cette étude contribueront à fournir une base pour le développement de politiques d'amélioration de la prise en charge des patientes et des aides qui peuvent leur être apportées.

## **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. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009;69(6):649–75.
6. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M, Bolze PA, Borghese B, et al. Management of endometriosis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 2018;47(7):265–74.
7. Sauvan M, Chabbert-Buffet N, Geoffron S, Legendre G, Wattier J-M, Fernandez H. Traitement médical de l’endométriose douloureuse chez l’adolescente, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2018;46(3):264–6.
8. Wattier J-M. Antalgiques et alternatives thérapeutiques non médicamenteuses pluridisciplinaires, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2018;46(3):248–55.
9. Culley, Lorraine, Caroline Law, Nicky Hudson, Elaine Denny, Helene Mitchell, Miriam Baumgarten, et Nick Raine-Fenning. 2013. « The social and psychological impact of endometriosis on women’s lives: a critical narrative review ». *Human Reproduction Update* 19 (6): 625-39.
10. Aerts, Leen, Lorraine Grangier, Isabelle Streuli, Patrick Dällenbach, Roberto Marci, Jean-Marie Wenger, et Nicola Pluchino. 2018. « Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention ». *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 50 (juillet): 2-10.
11. La Rosa, Valentina L., Pasquale De Franciscis, Fabio Barra, Antonio Schiattarella, Péter Török, Mohsin Shah, Erbil Karaman, et al. 2020. « Quality of life in women with endometriosis: a narrative overview ». *Minerva Medica* 111 (1): 68-78.

12. Marinho, Manuela C. P., Thais F. Magalhaes, Luiz Flavio C. Fernandes, Kathiane L. Augusto, Aline V. M. Brilhante, et Leonardo R. P. S. Bezerra. 2018. « Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review ». *Journal of Women's Health* 27 (3): 399-408.
13. Missmer SA, Tu F, Soliman AM, Chiuve S, Cross S, Eichner S, et al. Impact of endometriosis on women's life decisions and goal attainment: a cross-sectional survey of members of an online patient community. *BMJ Open* 2022;12(4):e052765.
14. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(13):4683.