

Protocole de recherche :
Étude de répétabilité de la mesure des douleurs liées à l'endométriose au cours de la vie dans la cohorte ComPaRe-Endométriose

Responsable principal du projet :

Nom	Kvaskoff
Prénom	Marina
Affiliation(s)	Inserm U1018, équipe « Exposome et Hérité » CESP
Mail	Marina.KVASKOFF@gustaveroussy.fr
Téléphone	(+33) 6-59-35-45-59

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
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 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.

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.

Un **recueil de données** est actuellement en cours auprès des **participantes de ComPaRe-Endométriose** pour évaluer l'intensité de **ces différentes douleurs** au cours de la vie. Ce recueil de données est effectué par l'envoi de deux questionnaires spécifiques portant sur l'endométriose/adénomyose (le questionnaire « **Q2a** - Historique des douleurs pelviennes et

abdominales » et le questionnaire « **Q2b** – Historique des dyspareunies, dyschézies et dysuries »). Il est demandé aux participantes d'évaluer, pour chaque type de douleur, le **pire niveau d'intensité** de douleur en utilisant une **Échelle Visuelle Analogique (EVA)**. Les participantes rapportent ces intensités de douleurs pour chacune **des tranches d'âge suivantes** : ≤15 ans, 16-20 ans, 21-30 ans, 31-40 ans, >40ans.

L'EVA est une échelle qui présente une **bonne acceptabilité** et une **bonne validité** (3) mais sa fiabilité peut être mise en cause lorsqu'il s'agit de **données rétrospectives**. En effet, l'intensité des douleurs rapportées peut être affectée par **un biais de mémoire**. Des études de répétabilité menées sur des évaluations rétrospectives de la douleur rapportent de **bons résultats** (4,5) mais ces études interrogent les patients à des intervalles **courts** (quelques jours à quelques mois après l'expérience de la douleur). A ce jour, une **seule étude** existe sur la fiabilité des évaluations rétrospectives de la **douleur chez les personnes atteintes d'endométriose** (6). Cette étude menée aux États-Unis a interrogé une centaine de femmes sur leurs douleurs pelviennes. Les résultats montrent que ces femmes se souvenaient généralement de manière précise de leurs douleurs passées mais, une fois encore, cette étude portait sur une période très courte (30 jours).

Pour toutes les études menées au sein de ComPaRe-Endométriose qui utiliseront les données des questionnaires **Q2a** et **Q2b**, il est important de pouvoir **évaluer, par une étude de répétabilité, la fiabilité des données rapportées par les participantes concernant leurs douleurs passées**. Ces questionnaires sont construits à partir d'un questionnaire établi par le **WERF EPHect** (World Endometriosis Research Foundation - Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project). Celui-ci est utilisé au niveau international dans de nombreux pays. Cette étude permettra également de constituer une **référence pour tous les chercheurs qui utiliseront ce questionnaire** sur les douleurs passées des personnes atteintes d'endométriose/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-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 trois questionnaires prochainement collectant des informations sur l'infertilité (Q5), les douleurs neuropathiques (Q6) et l'histoire menstruelle (Q7).

3. Objectifs

Objectif 1 : Étudier la concordance des réponses des patientes à certaines questions du questionnaire de la WERF (Q2a-Q2b dans ComPaRe-Endométriose) portant sur l'historique d'épisodes douloureux au cours de la vie, sur 5 tranches d'âge (≤ 15 ans, 16-20, 21-30, 31-40, >40 ans) et pour 5 types de symptômes (dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies, et douleurs abdominales)

Objectif 2 : Décrire cette concordance au sein de différents sous-groupes définis selon différents facteurs, tels que l'âge, le niveau socio-économique, l'intervalle de temps entre les deux questionnaires, le niveau de douleur actuel, le type de maladie (endométriose/adénomyose) et le parcours de soin (ex : opérée/non opérée).

4. Design

Ce projet est une étude observationnelle transversale.

4.1. Patients participants

La population d'étude sera constituée de l'ensemble des participantes de ComPaRe-Endométriose ayant répondu aux questionnaires suivants :

- **Q2a** - Historique des douleurs pelviennes et abdominales
- **Q2b** - Historique des dyspareunies, dyschézies et dysuries

Ces participantes recevront les questionnaires **Q2c et Q2d** « Questionnaires de répétabilité des douleurs passées d'endométriose/adénomyose », qui inclura les questions des questionnaires **Q2a-Q2b** focalisées sur l'évaluation des pires douleurs au cours de la vie concernant les dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies, et douleurs abdominales, et concernant l'évaluation des douleurs moyennes concernant les dysménorrhées.

5. Données recueillies

5.1. Recueil spécifique dans le cadre du projet

Donnée collectée ou instrument utilisé	Moment de la collecte
Q1 - Questionnaire initial (ComPaRe-Endométriose)	2022
Q2a - Historique des douleurs pelviennes et abdominales	2022
Q2b - Historique des dyspareunies, dyschézies et dysuries	2022
Q2c - Questionnaire de répétabilité des douleurs pelviennes et abdominales	2022

Q2d - Questionnaire de répétabilité des dyspareunies, dyschézies et dysuries	2022
Q3 - Parcours chirurgical et examens d'imagerie médicale	2022
Qs – Questionnaire annuel de suivi endométriose	2022

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, situation financière, et statut professionnel.

6.2. Critères d'évaluation

Les réponses des participantes aux questionnaires Q2a et Q2b seront **comparées aux réponses apportées par les participantes dans le questionnaire Q2c** « Questionnaire de reproductibilité des douleurs passées d'endométriose/adénomyose ».

L'évaluation de la concordance entre ces deux séries de mesures (Q2a-Q2b vs Q2c) permettra d'évaluer la fiabilité des données rapportées sur les douleurs passées des personnes atteintes d'endométriose dans ComPaRe.

6.3. Plan d'analyse détaillé

Plusieurs méthodes seront considérées dans le cadre de cette étude pour évaluer la fiabilité de l'EVA appariée :

- Le calcul des **coefficients de corrélation intraclass** (ICC) avec des intervalles de confiance à 95 % et un score d'EVA considéré comme variable continue, qui constituera l'analyse principale ;
- Une analyse de **Bland-Altman** avec un score d'EVA considéré comme variable continue avec une interprétation principalement graphique ;
- Un **Kappa pondéré** avec un score d'EVA considéré comme variable ordinale (0 : pas de douleur, 1-3 : douleur faible, 4-5 : douleur modérée, 6-7 : douleur forte, 8-10 : douleur insupportable).

Un coefficient sera calculé avec chacune de ces méthodes pour chaque type de douleur et pour chaque tranche d'âge. Ces méthodes complémentaires permettront d'évaluer le niveau de concordance de différentes façons.

Ces analyses seront ensuite répétées au sein de différents sous-groupes, selon différents facteurs, tels que l'âge, le niveau socio-économique, l'intervalle de temps entre les deux questionnaires, le niveau de douleur actuel*, le type de maladie et le parcours de soin (ex : opérée/non opérée).

** Le niveau de douleur pris en compte sera celui du questionnaire de suivi pour le type de douleur considéré ; si plusieurs questionnaires de suivi sont remplis, nous considérerons les réponses du questionnaire de suivi le plus proche.*

6.4. Retombées attendues

Toutes les études de ComPaRe-Endométriose qui utiliseront les données des questionnaires **Q2a** et **Q2b** portant sur les douleurs mentionneront cette étude comme référence. Ces questionnaires sont construits à partir d'un questionnaire établi par le **WERF EPHect** (World Endometriosis Research Foundation - Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project). Celui-ci est utilisé au niveau international dans de nombreux pays. Cette étude servira donc également de **référence pour tous les chercheurs qui utiliseront ce questionnaire** sur les douleurs passées des personnes atteintes d'endométriose/adénomyose. Enfin, à ce jour il n'existe qu'une seule étude portant sur les biais de mémoire d'évaluation rétrospective des douleurs chez les personnes atteintes d'endométriose et celle-ci porte sur un intervalle très court (30 jours) (6). **Notre étude sera donc la première à évaluer la qualité d'une évaluation des douleurs vécues au cours de la vie chez les femmes atteintes d'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. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *PAIN*. 1983 Sep;17(1):45–56.
4. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, McHugo GJ, Baird JC. Pain assessment in patients with low back pain: comparison of weekly recall and momentary electronic data. *J Pain*. 2006 Mar;7(3):192–9.
5. Brauer C, Thomsen JF, Loft IP, Mikkelsen S. Can we rely on retrospective pain assessments? *Am J Epidemiol*. 2003 Mar 15;157(6):552–7.
6. Nunnink S, Meana M. Remembering the pain: Accuracy of pain recall in endometriosis. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2007 Jan 1;28(4):201–8.