

Protocole de recherche :
Santé reproductive, infertilité et complications de la grossesse
chez les femmes atteintes d'endométriose

Responsable principal du projet :

Nom	KVASKOFF
Prénom	Marina
Affiliation(s)	Inserm, Université Paris-Saclay

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
LHUILLERY 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
SAUVANET Éric	Gynécologue médical et obstétrique	GHPSJ, Paris
TASSY Sylvain	Gynécologue médical et obstétrique	Polyclinique Saint Jean, Nice

1. Contexte

L'endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique inflammatoire souvent chronique qui touche **10% des femmes** en âge de procréer¹. Elle est caractérisée par la présence de tissu semblable à l'endomètre à l'extérieur de la cavité utérine. Chez les femmes atteintes, les lésions répondent aux hormones du cycle menstruel et saignent comme elles le feraient dans l'utérus, pouvant entraîner une atteinte des tissus, le développement d'adhérences entre les organes et une inflammation importante. Elle est typiquement classée en **quatre stades** selon les critères révisés de la Société américaine de la fertilité (AFS) et la Société américaine de médecine reproductive (ASRM) : minime (stade I), légère (stade II), modérée (stade III) et sévère (stade IV). **Trois types** d'endométriose pelvienne sont généralement décrits : l'endométriose superficielle ou péritonéale (SPE, *Superficial Peritoneal Endometriosis*),

l'endométriose ovarienne ou endométriome (OMA, *endometrioma*) et l'endométriose profonde (DE, *Deep Endometriosis*). La maladie est principalement localisée au niveau de la cavité pelvienne et des ovaires ; cependant, d'autres organes peuvent être atteints (intestins, vessie, diaphragme...). Lorsque les lésions sont localisées au niveau du muscle utérin, on parle d'**adénomyose**. Si l'adénomyose a longtemps été décrite comme une forme d'endométriose, il semble aujourd'hui qu'elle constitue une pathologie distincte en termes de présentation clinique et mécanismes de pathogénèse². Cependant, l'endométriose et l'adénomyose comportant de nombreuses similitudes et coexistant fréquemment chez une même patiente, il est important de les étudier conjointement.

L'endométriose est associée à des symptômes particulièrement débilissants³: dysménorrhées (douleurs menstruelles), 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 et fatigue chronique. En conséquence, la maladie a un impact profondément négatif sur les patientes en affectant différentes sphères de leur vie^{6,7} : activités quotidiennes et sociales, santé physique, fonction sexuelle, relations amicales, familiales et de couple, productivité professionnelle et étudiante, santé mentale, bien-être global et qualité de vie.

Endométriose et infertilité

L'endométriose est associée à de l'**infertilité** dans environ un tiers des cas¹. Les traitements actuels de l'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose comprennent des **options médicamenteuses**, afin de stimuler le développement des follicules, l'ovulation, ou d'inhiber la croissance et le développement des lésions, ainsi que des **techniques de procréation médicalement assistée (PMA)** via fécondation in vitro (FIV) ou insémination artificielle². Les mécanismes liant l'endométriose à l'infertilité sont encore peu clairs : au-delà des distorsions anatomiques de la zone pelvienne induites par la présence d'adhérences et de fibrose, ces mécanismes peuvent impliquer des anomalies hormonales, génétiques ou immunologiques intervenant à différents niveaux du système reproductif³.

Plusieurs questions dans ce domaine n'ont pas encore trouvé de réponse dans la littérature existante. Les études menées jusqu'à présent suggèrent que les femmes atteintes d'endométriose ayant recours à une FIV pourraient avoir des taux de grossesse plus faibles et un plus faible nombre d'ovocytes après stimulation ovarienne que les femmes souffrant d'autres causes d'infertilité⁴. Cependant, peu de données sont disponibles sur le profil des patientes à risque d'infertilité ; or il est essentiel d'étudier les **facteurs associés à l'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose**, afin d'identifier des groupes de patientes à risque et ainsi mieux cibler les stratégies de préservation de la fertilité⁵. Cette thématique fait partie des recommandations de recherche du nouveau guide de prise en charge de l'endométriose de l'European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)⁶.

Par ailleurs, la littérature est incertaine sur les **profils de patientes chez qui les traitements de l'infertilité sont associés à de plus grands taux de succès pour chaque type de traitement**³. Il est donc crucial de décrire les taux de conception naturelle, de grossesses incomplètes, et de succès de FIV et insémination artificielle, de même que le taux d'AMH selon les caractéristiques des patientes et de leurs lésions. Si deux méta-analyses suggèrent que la fertilité est plus faible et les traitements

moins efficaces pour les endométrioses de stade III-IV vs. I-II^{7 8}, les relations ne sont pas claires vis-à-vis du type et de la localisation des lésions. L'impact de la présence d'adénomyose est également peu clair, bien que des études récentes suggèrent qu'elle diminue la fertilité chez les patientes en parcours de PMA⁹ et qu'elle soit associée à un taux plus élevé de fausses-couches¹⁰. Par ailleurs, la plupart des études précédentes ont porté sur des populations de patientes opérées ou des séries cliniques, comportant peu de données sur les caractéristiques individuelles des patientes et leur mode de vie.

Au total, il est important de décrire l'infertilité et l'utilisation de traitements de l'infertilité chez les patientes atteintes d'endométriose. Il est par ailleurs crucial de disposer de données sur les facteurs associés à l'infertilité dans cette population ainsi que ceux associés au taux de grossesses à terme et à l'issue des traitements contre l'infertilité.

Endométriose et santé reproductive

Peu de données existent sur le **parcours reproductif** des femmes atteintes d'endométriose ; il est donc important de décrire leur parcours en termes de nombre de grossesses, type de conception, issue de chaque grossesse y compris les grossesses incomplètes (fausses-couches, IVG, IMG, GEU, grossesses molaire) et leur prise en charge, de même que les complications obstétricales survenues chez les patientes.

En ce qui concerne les **complications obstétricales** en particulier, trois revues de la littérature et méta-analyses récentes ont été menées sur les liens entre endométriose et ce type de complications. Deux ont été publiées en 2021 : la première a montré un risque accru d'hypertension gestationnelle, pré-éclampsie, naissance prématurée, placenta prævia, décollement placentaire, césarienne et mortinaissance chez les femmes atteintes d'endométriose comparées à des femmes non atteintes, à partir de 39 études¹¹. La seconde, portant sur 28 études (totalisant plus de 53 000 cas d'endométriose et 2 355 923 non-cas), a également rapporté un risque accru de complications de la grossesse chez les femmes atteintes d'endométriose telles que placenta prævia, fausse-couche, hypertension gestationnelle, césarienne et pré-éclampsie¹². Celle publiée en 2017 a également montré un risque accru de petit poids de naissance dans une méta-analyse incluant 1 924 114 femmes, bien que l'hypertension gestationnelle et la pré-éclampsie n'étaient pas associées au risque d'endométriose dans cette étude antérieure¹³. Néanmoins, si un risque accru de complications obstétricales a été décrit chez les femmes atteintes d'endométriose, **les facteurs associés à la survenue de ces complications sont peu connus**.

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 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 10 000 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 (**Qs1**) 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 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).
- Ces questionnaires seront enrichis par l'envoi de trois questionnaires prochainement collectant des informations sur la santé reproductive et l'infertilité (**Q4**), les douleurs neuropathiques (**Q5**) et l'histoire menstruelle (**Q6**).

3. Objectifs

L'objectif principal de ce projet est d'explorer la santé reproductive et l'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose dans l'étude ComPaRe-Endométriose.

Spécifiquement, ce projet propose de :

O1 : Décrire le **parcours reproductif** des femmes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose (en termes de nombre de grossesses, et pour chaque grossesse le type de conception, l'issue de la grossesse et les caractéristiques de l'accouchement (voie vaginale/césarienne, travail spontané/provoqué) ; les taux de grossesses à terme, de grossesses incomplètes (fausses-couches,

IVG, IMG, GEU, grossesses molaïres) globalement ainsi que pour chaque méthode de conception (naturelle, médicament contre l'infertilité, insémination artificielle, FIV, chirurgie, autre) ; prise en charge des fausses-couches/IVG/IMG/GEU/grossesses molaïres ; complications liées à la grossesse ; et allaitement) ;

O2 : Décrire le **parcours des patientes vis-à-vis de l'infertilité**, leur recours aux traitements de l'infertilité et à la procréation médicalement assistée ;

O3 : Examiner les **facteurs associés à l'infertilité** chez les patientes ;

O4 : Etudier les facteurs associés au fait d'**avoir eu au moins une grossesse à terme** ainsi qu'**au taux de grossesses à terme**, globalement ainsi que pour chaque méthode de conception (naturelle, médicament contre l'infertilité, insémination artificielle, FIV, chirurgie, autre) chez les patientes ;

O5 : Explorer les facteurs associés aux **complications de la grossesse** chez les patientes.

4. Design

Etude observationnelle transversale.

4.1. Patients participants

Toutes les patientes incluses dans la cohorte spécifique ComPaRe-Endométriose seront 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
Questionnaire sur la santé reproductive et l'infertilité (Q4a-b) : examens de bilan de fertilité, méthodes de contraception, taux d'AMH, etc.	Au lancement de l'étude

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
----------------	-----------------------

Age (continu)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Sexe (H,F)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Niveau de diplômes (7 classes) <ul style="list-style-type: none"> ○ Aucun diplôme ○ Certificat de formation générale (CFG), certificat d'étude primaire, diplôme national du brevet (BEPC ou Brevet des collèges) ○ Certificat d'aptitude professionnelle (CAP) ou Brevet d'études professionnelles (BEP) ○ Baccalauréat ou diplôme équivalent ○ Diplôme de niveau Bac+2 (DUT, BTS, DEUG, écoles des formations sanitaires ou sociales...) ○ Diplôme de second ou troisième cycle universitaire (licence, maîtrise, master, DEA, DESS, doctorat) ou diplômes de grandes écoles ○ Autre diplôme 	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Profession principale (champ texte)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Statut marital (5 classes)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Lieu d'habitat	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Profession principale (champ texte)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Nombre de maladies chroniques (continue)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Type de maladies chroniques	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Statut tabagique	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Consommation d'alcool	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Données anthropométriques (permettant le calcul d'un IMC)	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
Questionnaire initial endométriose (Q1)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Suivi annuel endométriose (Qs1)	Dernier suivi disponible
Parcours chirurgical et examens d'imagerie médicale (Q2)	30 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Historique des dysménorrhées et douleurs abdominales (Q3a)	30 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Historique des dysuries, dyschézies et dyspareunies (Q3b)	45 jours après l'inclusion dans ComPaRe Endométriose
Douleurs neuropathiques (Q5)	Au moment du recueil de l'étude « Douleurs

	neuropathiques »
Fardeau du traitement (TBQ)	Dernier suivi disponible
Observance aux traitements médicamenteux	Dernier suivi disponible
Précarité (EPICES, mesure écologique de précarité, auto évaluation de situation financière)	Dernier suivi disponible
Qualité de vie (EQ-5D)	Dernier suivi disponible
Qualité de sommeil (PSQI)	Dernier suivi disponible
Activité physique (IPAQ)	Dernier suivi disponible
Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)	Dernier suivi disponible

→ Les données sur le statut tabagique, la consommation d'alcool, le fardeau du traitement (TBQ), l'observance aux traitements médicamenteux, la qualité de vie (EQ-5D), la qualité de sommeil (PSQI), l'activité physique (IPAQ) et les symptômes dépressifs (PHQ-9) et d'anxiété (GAD-7) utilisées dans l'analyse seront issues des **questionnaires généraux postérieurs** à la collecte de données sur la santé reproductive et l'infertilité (Q4a-b-c). Les analyses utilisant ces données seront réalisées au sein de la sous-population ayant des données disponibles sur ces facteurs collectés postérieurement aux Q4a-b-c.

6. Analyses statistiques

6.1. Variables à but descriptif

Parcours reproductif des patientes

Nombre minimum, maximum et moyen de grossesses total, de grossesses à terme et de grossesses incomplètes (y compris grossesses en cours, fausses-couches, grossesses extra-utérines, molaire et interruptions volontaires ou médicales de grossesse) ; âge moyen à la première et à la dernière grossesse (toutes grossesses, grossesses à terme, grossesses incomplètes) ; fréquence (nombre et pourcentage) de patientes ayant eu recours au moins une fois à une méthode de conception spécifique (naturelle, médicament contre l'infertilité, insémination artificielle, FIV, chirurgie, autre) ; nombre d'enfants nés vivants ; parmi les patientes ayant eu des grossesses incomplètes, fréquence de patientes ayant eu recours au moins une fois à une prise en charge spécifique de ces grossesses (chirurgicale, médicamenteuse, aucune) ; parmi les patientes ayant eu des grossesses à terme, fréquence de patientes ayant eu au moins une fois : un accouchement par voie vaginale/césarienne, un travail spontané/provoqué, des complications obstétricales (diabète gestationnel, hypertension gestationnelle, pré-éclampsie, éclampsie, syndrome HELLP, hyperémèse gravidique, placenta prævia, décollement du placenta, saignements durant la 2^{ème} moitié de la grossesse, naissance prématurée, enfant né avec un petit poids de naissance, menace d'accouchement prématuré, autre, aucune), et fréquence de patientes ayant allaité et durée moyenne d'allaitement.

Infertilité

Fréquence (nombre et pourcentage) de patientes ayant tenté d'être enceinte naturellement pendant plus de 6 mois/12 mois sans y parvenir, durée moyenne de la tentative la plus longue, fréquence de patientes ayant réalisé des examens de bilan de fertilité, fréquence des résultats (endométriome, adénomyose, adhérences, trompes bouchées, SOPK, maladie inflammatoire pelvienne, ovulation absente/irrégulière, fibromyome(s) utérin(s), aucune cause identifiée), fréquence de patientes ayant consulté pour traitement de l'infertilité, fréquence de patientes ayant utilisé au moins une fois une méthode de conception spécifique (rapports sexuels programmés, médicaments contre l'infertilité sous forme de comprimés/d'injections, progestérone – et nombre de cycles menstruels pour chaque méthode ; insémination artificielle, FIV et fréquence moyenne d'insémination artificielle et de FIV), fréquence de patientes ayant atteint au moins une fois chaque étape de la procédure de FIV, fréquence de patientes ayant eu au moins une fois un dosage du taux d'AMH et distribution de l'intervalle entre la date du dosage et la date de diagnostic, fréquence du niveau d'AMH (élevé, normal, normal à faible, faible, très faible).

Données générales

Age, niveau socio-économique, 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'endométriome et d'adénomyose), atteinte d'endométriome/adénomyose/les deux, type et stade de l'endométriome, niveau d'éducation, statut professionnel, IMC et statut tabagique.

6.2. Critères d'évaluation

- Infertilité (tentative de concevoir naturellement pendant 6 mois ou plus) : oui vs. non
- Grossesse à terme (oui vs. non), taux de grossesses à terme (%)
- Taux de grossesses à terme par méthode de conception (%)
- Complications de la grossesse (régression logistique classique : oui vs. non ; polytomique : 2+ vs. 1 vs. 0 ; multinomiale : différents types de complication)

6.3. Variables d'intérêt et d'ajustement

Variables d'intérêt

Age, caractéristiques socio-démographiques, type et stade de la maladie, localisation des lésions, parcours chirurgical, historique des symptômes au cours de la vie, symptômes et traitements actuels, douleurs neuropathiques, parité, nombre de grossesses, taux d'AMH, historique des caractéristiques menstruelles, antécédents familiaux d'endométriome, d'adénomyose et de douleurs pelviennes chroniques, délai de diagnostic, présence de comorbidités, observance du traitement, fardeau du traitement, mode de vie (activité physique, sommeil, tabac, alcool, anthropométrie), qualité de vie et anxiété/dépression.

Afin d'étudier l'impact de l'infertilité sur certains facteurs, les analyses portant sur le statut tabagique, la consommation d'alcool, le fardeau du traitement (TBQ), l'observance aux traitements médicamenteux, la qualité de vie (EQ-5D), la qualité de sommeil (PSQI), l'activité physique (IPAQ) et les symptômes dépressifs (PHQ-9) et d'anxiété (GAD-7) utilisées dans l'analyse seront issues des **questionnaires généraux postérieurs** à la collecte de données sur la santé reproductive et l'infertilité (Q4a-b-c). Les analyses utilisant ces données seront réalisées au sein de la sous-population ayant des données disponibles sur ces facteurs collectés postérieurement aux Q4a-b-c.

Variables d'ajustement

Variables d'ajustement a priori : âge, niveau socio-économique (niveau d'études, perception de la situation financière), année de diagnostic.

6.4. Plan d'analyse détaillé

Les analyses descriptives (**O1**, **O2**) seront réalisées à l'aide de statistiques descriptives classiques (fréquences, écart-types, moyennes, percentiles). Le taux de grossesses à terme par femme sera calculé en divisant le nombre de grossesses à terme par le nombre total de grossesses de chaque femme. De manière similaire, les taux de grossesse, global et à terme, par femme seront calculés pour chaque type de méthode de conception (naturelle, médicament contre l'infertilité, insémination artificielle, FIV, chirurgie, autre) en divisant le nombre de grossesses obtenues avec chaque méthode par le nombre total de grossesses ou le nombre de grossesses à terme, respectivement ; des catégories « multiples » seront créées selon la distribution des différentes méthodes de conception.

Les facteurs associés à l'infertilité (**O3**) seront explorés par des modèles de régression logistique. Une analyse de sensibilité sera réalisée en modifiant la définition de l'infertilité à la tentative de concevoir naturellement pendant 12 mois ou plus.

Les facteurs associés aux taux de grossesses à terme, globalement et pour chaque méthode de conception (**O4**) seront explorés par des modèles de régression linéaire. Ceux associés au fait d'avoir eu au moins une grossesse à terme seront explorés par des modèles de régression logistique classique.

Les facteurs associés aux complications de la grossesse (**O5**) seront examinés de plusieurs façons : par modèles de régression logistique classique (complications oui vs. non), et, selon la distribution du nombre de complications liées à la grossesse, par régression logistique polytomique. Selon cette distribution, des modèles de régression logistique classique et multinomiale pourront examiner les facteurs associés aux types de complications les plus fréquents dans la population.

6.5. Retombées attendues

Ce projet, mené dans une grande cohorte de patientes en France, fourniront des résultats importants et nouveaux sur la santé reproductive et l'infertilité chez les femmes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose. Il permettra de décrire leur parcours reproductif et d'infertilité, ainsi que d'étudier de manière détaillée les facteurs associés à l'infertilité chez les patientes, ainsi qu'au taux de grossesse selon la méthode de conception et à l'expérience de complications de la grossesse chez ces patientes, grâce à la richesse des données collectées depuis plusieurs années au sein de la cohorte ComPaRe et de la sous-cohorte ComPaRe-Endométriose. Il donnera lieu à la rédaction d'au moins 4 articles scientifiques qui viendront enrichir la littérature sur le sujet et seront soumis à des revues internationales à comité de lecture.

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;382(13):1244-56. doi: 10.1056/NEJMra1810764
2. Filip L, Duica F, Pradatu A, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)* 2020;56(9) doi: 10.3390/medicina56090460
3. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:25-33. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002
4. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5
5. Rosenbaum J, Bourdel N, Khochbin S, et al. [Avenues of reflection for endometriosis research in France]. *Med Sci (Paris)* 2022;38(3):274-79. doi: 10.1051/medsci/2022027

6. members of the Endometriosis Guideline Core G, Becker CM, Bokor A, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009
7. Harb HM, Gallos ID, Chu J, et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2013;120(11):1308-20. doi: 10.1111/1471-0528.12366
8. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):79-88. doi: 10.1097/AOG.0000000000000592
9. Bourdon M, Santulli P, Bordonne C, et al. Presence of adenomyosis at MRI reduces live birth rates in ART cycles for endometriosis. *Hum Reprod* 2022;37(7):1470-79. doi: 10.1093/humrep/deac083
10. Bourdon M, Pham B, Marcellin L, et al. Endometriosis increases the rate of spontaneous early miscarriage in women who have adenomyosis lesions. *Reprod Biomed Online* 2022;44(1):104-11. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.10.003
11. Breintoft K, Pinnerup R, Henriksen TB, et al. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021;10(4) doi: 10.3390/jcm10040667
12. Wang JQ, Zhang JM, Qian B. Adverse pregnancy outcomes for women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Ginekol Pol* 2021 doi: 10.5603/GP.a2021.0081
13. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(4):667-72 e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.019