

**Protocole de recherche :**

**Facteurs associés au niveau de sévérité des symptômes douloureux chez les femmes atteintes d'endométriose et/ou d'adénomyose**

**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
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**

L'endométriose est une maladie gynécologique inflammatoire chronique qui touche **10% des femmes** en âge de procréer<sup>1</sup>. 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 pathogénèse<sup>2</sup>. Cependant, l'endométriose et l'adénomyose comportent de nombreuses similitudes et coexistent fréquemment chez une même patiente, il est donc important de les étudier conjointement.

L'endométriose est associée à des symptômes particulièrement débilissants<sup>3</sup>: 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<sup>4,5</sup>: 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.

Malgré sa fréquence élevée, ses risques importants pour la santé à long terme et ses coûts économiques significatifs associés, les causes de l'endométriose sont largement inconnues. Les facteurs de risque établis reflètent principalement une exposition accrue aux menstruations (c'est-à-dire un âge plus précoce à la ménarche, des cycles menstruels plus courts, une faible parité) et un faible IMC ; cependant, peu de facteurs de risque modifiables ont été identifiés. En outre, la maladie est très hétérogène en termes de présentation clinique et lésionnelle, de caractère invasif et de symptômes, et les connaissances sur les caractéristiques associées à ces traits sont faibles<sup>6</sup>.

### Déterminants de la sévérité de l'endométriose

Les études sur les déterminants de la sévérité de l'endométriose sont récentes et peu nombreuses. Parmi celles disponibles, la plupart ont été conçues dans un cadre clinique, sur des échantillons de petite taille (n~500 à 1000) et à partir de définitions variées de la sévérité de l'endométriose (stades I-IV, taille des lésions, sévérité des douleurs). Dans une étude cas-témoin en Chine, un **IMC plus élevé** a été associé à une plus grande sévérité des dysménorrhées<sup>6</sup>. Le **nombre d'interventions chirurgicales** était positivement associé à la gravité des lésions dans deux études françaises<sup>7,8</sup>. A l'inverse, l'âge au moment de l'intervention chirurgicale était inversement associé à la sévérité des dysménorrhées et des dyspareunies dans une étude italienne<sup>9</sup>. Par ailleurs, **très peu d'études ont exploré les caractéristiques des patientes associées à la sévérité des douleurs** telles que le sommeil<sup>10</sup>, le tabagisme<sup>11</sup>, les antécédents familiaux de douleurs pelviennes chroniques<sup>11</sup>, l'infertilité<sup>12</sup>, les antécédents d'utilisation de traitements hormonaux<sup>13</sup> et les agressions sexuelles à l'âge adulte<sup>11</sup>.

A l'heure actuelle, aucune recherche n'a été entreprise pour examiner les éventuelles associations entre la sévérité des douleurs et des facteurs tels que les caractéristiques socio-démographiques, le mode de vie (niveau d'activité physique, consommation d'alcool), les caractéristiques menstruelles (âge des premières règles, statut ménopausique...), la vie reproductive (parité, le nombre de grossesses et leurs caractéristiques) ou l'allaitement.

Ce projet d'étude vise à **explorer les facteurs associés au niveau de sévérité des symptômes douloureux de l'endométriose** (dysménorrhées, dyspareunies, dyschézies, dysuries et douleurs abdominales) au sein d'une population d'étude avec des profils variés de patientes (en termes d'âge, de symptômes, de traitements reçus...), et intégrant des données détaillées sur le type d'endométriose, l'expérience de différents symptômes ainsi que sur les caractéristiques des patientes.

## 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.

### 3. Objectifs

**O1** : Décrire les symptômes douloureux des femmes atteintes d'endométriose (dysménorrhées, dyspareunies, dyschézies, dysuries, douleurs abdominales) dans la cohorte ComPaRe-Endométriose au premier questionnaire de suivi annuel

**O2** : Explorer les facteurs associés à l'évolution de la sévérité des douleurs au cours du suivi, en particulier :

- Au niveau moyen de sévérité des dysménorrhées (**O2.1**)
- A la fréquence de survenue des douleurs (dyspareunies, dyschézies, dysuries, douleurs abdominales) (**O2.2**)
- Au pire niveau de sévérité de chaque type de douleurs (dysménorrhées, dyspareunies, dyschézies, dysuries, douleurs abdominales) (**O2.3**)

### 4. Design

Etude prospective.

#### 4.1. Patients participants

Participant·es 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 endométriose initial Q1	Extraction Juin 2023
Questionnaire annuel de suivi endométriose Qs1 à M12	Extraction Juin 2023
Questionnaire annuel de suivi endométriose Qs1 à M24	Extraction Juin 2023
Questionnaire annuel de suivi endométriose Qs1 à M36	Extraction Juin 2023

Parcours chirurgical et examens d'imagerie médicale	Extraction Juin 2023
Historique des symptômes au cours de la vie et leur sévérité (dysménorrhées et douleurs abdominales)	Extraction Juin 2023
Historique des symptômes au cours de la vie et leur sévérité (dysuries, dyschézies et dyspareunies)	Extraction Juin 2023

## 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
Date de naissance	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Sexe (H,F)	Au moment de l'inclusion dans ComPaRe
Niveau de diplôme (7 classes) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aucun diplôme</li> <li>○ Certificat de formation générale (CFG), certificat d'étude primaire, diplôme national du brevet (BEPC ou Brevet des collèges)</li> <li>○ Certificat d'aptitude professionnelle (CAP) ou Brevet d'études professionnelles (BEP)</li> <li>○ Baccalauréat ou diplôme équivalent</li> <li>○ Diplôme de niveau Bac+2 (DUT, BTS, DEUG, écoles des formations sanitaires ou sociales...)</li> <li>○ Diplôme de second ou troisième cycle universitaire (licence, maîtrise, master, DEA, DESS, doctorat) ou diplômes de grandes écoles</li> <li>○ Autre diplôme</li> </ul>	Toutes les données disponibles depuis 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
Nombre de maladies chroniques (continu)	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Type de maladies chroniques	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Statut tabagique	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe

Consommation d'alcool	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Données anthropométriques (permettant le calcul d'un IMC)	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Santé des femmes (nombre de grossesses/parité, contraception, ménopause, etc.)	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Précarité (auto évaluation de situation financière)	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Symptômes dépressifs (PHQ-9) / Symptômes d'anxiété (GAD-7)	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Activité physique (IPAQ)	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Qualité du sommeil (PSQI)	Toutes les données disponibles depuis l'inclusion dans ComPaRe
Données du module Grossesse	Dernières données disponibles

## 6. Analyses statistiques

L'analyse des données de cette étude sera réalisée par Solène Gouesbet et Sarah Lambert, 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

Age, niveau socio-économique (statut vis-à-vis de l'emploi, perception de la situation financière, niveau d'études), 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, IMC, statut tabagique, consommation d'alcool (pour les données dépendantes du temps, nous décrivons le statut à l'inclusion dans ComPaRe).

Nous décrivons également le niveau moyen de dysménorrhées et le pire niveau de sévérité des dysménorrhées, dyspareunies, dyschézies, dysuries et douleurs abdominales en termes de moyenne, écart-type, médiane, fréquence, percentiles. De plus, nous décrivons la fréquence de survenue des dyspareunies, dyschézies, dysuries et douleurs abdominales en termes d'effectifs et de pourcentages.

### 6.2. Critères d'évaluation

**L'intensité des symptômes douloureux** a été mesurée par une échelle d'évaluation numérique (NRS) évaluant le pire niveau de sévérité des douleurs au cours des derniers mois pour les douleurs suivantes : **dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies et douleurs abdominales.**

Le **niveau moyen des dysménorrhées** au cours des 3 derniers mois a été évalué en 4 niveaux (pas de douleurs, douleurs légères, modérées ou sévères).

La **fréquence de survenue des douleurs** au cours des derniers mois a été évaluée en 5 niveaux de fréquence (jamais, occasionnellement, souvent, généralement, tout le temps) pour les douleurs suivantes : **dyspareunies, dysuries, dyschézies et douleurs abdominales.**

### **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, traitements, caractéristiques menstruelles (âge des premières règles, statut ménopausique...), parité, nombre de grossesses et leurs caractéristiques (âge à la grossesse, complications, issues), allaitement, infertilité (oui/non), antécédents d'utilisation de traitements hormonaux, antécédents familiaux d'endométriose, d'adénomyose et de douleurs pelviennes chroniques, délai de diagnostic, parcours médical jusqu'au diagnostic, présence de comorbidités, mode de vie (tabac, alcool, anthropométrie), anxiété/dépression, activité physique et sommeil.

#### **Variables d'ajustement**

Age, caractéristiques socio-démographiques, année de diagnostic.

### **6.4. Plan d'analyse détaillé**

Les analyses descriptives (**O1**) seront réalisées à l'aide de statistiques descriptives classiques (fréquences, écart-types, moyennes, percentiles). Les analyses statistiques utiliseront ensuite des modèles mixtes (**O2**) pour étudier les facteurs associés à la sévérité des douleurs d'endométriose et/ou d'adénomyose avec 3 points de suivi. L'intercept et la pente seront inclus en effets aléatoires.

Chaque caractéristique sera analysée dans des modèles bruts (modèle 1), puis des modèles ajustés sur l'âge, les caractéristiques socio-économiques et l'année de diagnostic (modèle 2). Un Directed acyclic graph (DAG) sera réalisé afin d'identifier de potentielles variables d'ajustement supplémentaires.

En ce qui concerne les variables avec données répétées, telles que la consommation d'alcool, le statut tabagique et les données anthropométriques, les valeurs considérées seront celles disponibles antérieurement au Qs1. Une étape de data-management permettra de gérer les données manquantes sur ces variables avec la méthode LOCF (*last observation carried forward*).



## 6.5. Retombées attendues

Ce projet de recherche est susceptible d'avoir un impact significatif dans le domaine de l'endométriose. L'identification de facteurs susceptibles de moduler la sévérité de la maladie est d'une importance cruciale étant donné l'impact important de l'endométriose et de ses symptômes sur la qualité de vie des patientes<sup>2,14,15</sup>. L'identification de groupes de patientes potentiellement à risque de développer des symptômes douloureux sévères apporteront des informations essentielles pour prévenir le développement de douleurs sévères. A long terme, les résultats de ce projet contribueront à réduire le fardeau de la maladie chez les patientes et à diminuer l'impact de l'endométriose sur leur qualité de vie.

## 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):1244-1256. doi:10.1056/NEJMra1810764
2. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, 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. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
3. Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:111-118. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.003
4. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *J Clin Med*. 2020;9(2):485. doi:10.3390/jcm9020485



5. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9. doi:10.1038/s41572-018-0008-5
6. Tang Y, Zhao M, Lin L, et al. Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhoea: a case-control study in China? *BMJ Open*. 2020;10(9):e037095. doi:10.1136/bmjopen-2020-037095
7. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):709-717. doi:10.1097/AOG.0000000000000464
8. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod*. 2003;18(4):760-766. doi:10.1093/humrep/deg152
9. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266-271. doi:10.1093/humrep/del339
10. Facchin F, Buggio L, Roncella E, et al. Sleep disturbances, fatigue and psychological health in women with endometriosis: a matched pair case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(6):1027-1034. doi:10.1016/j.rbmo.2021.08.011
11. Yosef A, Allaire C, Williams C, et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):760.e1-760.e14. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.023
12. Boujenah J, Salakos E, Pinto M, et al. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):702-706. doi:10.1111/aogs.13040
13. Buttram VC. Cyclic use of combination oral contraceptives and the severity of endometriosis. *Fertil Steril*. 1979;31(3):347-348. doi:10.1016/s0015-0282(16)43887-2
14. Fourquet J, Gao X, Zavala D, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2424-2428. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.017
15. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman G a. J, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2677-2685. doi:10.1093/humrep/det284