

# Protocole de recherche: Impact des Filières Endométriose sur les inégalités de délai de diagnostique de l'endométriose

Carla IRISSARRY

15 Décembre 2024

## 1 Contexte

L'endométriose est une maladie gynécologique chronique touchant une femme sur dix en âge de procréer (Zondervan2020). Elle est définie par la présence de cellules endométriales hors de la cavité utérine: ces lésions répondent aux variations hormonales cycliques et saignent comme les cellules endométriales normales qui sont dans l'utérus. Ces saignements extra-utérins peuvent causer des adhérences entre les organes et une inflammation importante. L'endométriose est associée à des symptômes invalidants (douleurs pelviennes, dysménorrhées, dyspareunie, dysurie, fatigue chronique). Elle est aussi l'une des principales causes d'infertilité chez les femmes (Kvaskoff et al., 2015).

L'endométriose n'a pas de traitement curatif, mais des traitements antalgiques et hormonaux ou des interventions chirurgicales peuvent en atténuer les symptômes (Darbà and Marsà, 2022). Un diagnostic correct est nécessaire pour bénéficier des traitements appropriés, or le délai de diagnostic de la maladie est long et variable. En moyenne, plus de 6 ans séparent l'apparition des premiers symptômes du diagnostic d'après l'étude Global Study of Women's Health portant sur 10 pays et 5 continents (Nnoaham et al., 2011). Le délais de diagnostic est associé à une diminution de la qualité de vie, des symptômes plus importants, et à des coûts plus élevés de soins de santé (Surrey et al., 2020). Un diagnostic rapide de l'endométriose permet une prise en charge adaptée de la douleur, la mise en place de stratégies de conservation de la fertilité, et le suivi de l'évolution de la maladie (Dantkale and Agrawal, 2024). De plus, le diagnostic permet de justifier des absences professionnelles et de rassurer les patiente sur la cause de leurs symptômes (Ballard et al., 2006). Le délai de diagnostic peut être influencé par la complexité du cas clinique des patientes, telle que la présence de comorbidités (Davenport et al., 2022). Des études qualitatives portant sur l'endométriose montrent que la normalisation des symptômes, les normes sociales concernant les menstruations, la présence de comorbidités, l'attitude et les connaissances du personnel soignant, ainsi que l'absence de méthode diagnostique non invasive sont des facteurs affectant les délais de diagnostic (Davenport et al., 2022). Ces inégalités sont étudiées dans la littérature de la médecine et de l'épidémiologie, mais sont peu étudiées en économie de la santé. La littérature économique compte des études sur les inégalités socio-économiques d'accès à un diagnostic pour d'autres maladies, notamment certains cancers. Hansen et al., 2008 et Jassem et al., 2014 montrent que des facteurs socio-économiques et comportementaux sont associés à une plus longue durée d'attente avant l'obtention d'un diagnostic de cancer.

La question de l'endométriose a émergé comme un sujet de premier plan dans les débats publics en France au cours des dernières années. En janvier 2022, E. Macron a annoncé la mise en place d'un plan national de lutte contre l'endométriose (N.A., 2022) qui porte trois objectifs: (1) l'investissement dans la recherche thérapeutique, (2) l'amélioration du parcours diagnostic et de soins sur l'ensemble du territoire français, et (3) la communication à l'ensemble de la société d'informations sur l'endométriose (Zacharopoulou, 2022). Un élément clé de cette stratégie est la mise en place de filières territoriales spécifiques à la prise en charge de l'endométriose, les filières endométriose. Ces filières régionales, supervisées par les Agences Régionales de Santé (ARS) ont pour objectif la mise en place d'un annuaire des professionnels de santé formés à la prise en charge de l'endométriose, d'un réseau favorisant la communication entre les soignants, notamment à travers des réunions de concertation pluridisciplinaires, de centres de référence régionaux, ainsi que la formation du corps médical, paramédical, et du grand public (Zacharopoulou, 2022).

Les filières endométrioses se sont structurées sous forme d'associations loi 1901 dans les régions françaises. La mise en place des filières est échelonnée dans le temps: les premières filières ont été créées en 2021, tandis que plusieurs filières régionales sont encore en construction en octobre 2024. Cette variation dans la date d'entrée en fonction des filières est exploitable statistiquement afin d'estimer l'effet causal des filières endométriose sur des variables d'intérêt en utilisant la méthode des différences de différences (Callaway and Sant'Anna, 2021 , Athey and Imbens, 2022).

## 2 Objectifs

L'objectif du projet est d'étudier l'impact des filières endométriose sur les inégalités socio-économiques du délai diagnostic de l'endométriose. Plus spécifiquement, il s'agit d'étendre les travaux de Breton et al (2024) portant sur les déterminants du délai de diagnostic de l'endométriose, afin de (1) répliquer les résultats en prenant en compte plus finement certaines variables socioéconomiques, (2) étudier l'effet causal des filières endométrioses sur le délai diagnostic des régions affectées, et (3) étudier l'hétérogénéité de l'effet causal des filières endométrioses sur le délai de diagnostic selon des variables socioéconomiques.

Le projet est réalisé dans le cadre d'un mémoire de M2 en économie appliquée à la Paris School of Economics, supervisé par Prof. Apouey et Prof. Geoffard.

## 3 Design

Le projet est une étude observationnelle

## 4 Population d'étude

Toutes les patientes inscrites dans la Cohorte spécifique ComPaRe-Endométriose sont invitées à participer à l'étude.

### 4.1 ComPaRe (Communauté de Patients pour la Recherche)

ComPaRe est une infrastructure de recherche portée par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et l'Université de Paris visant à accélérer la recherche sur les maladies chroniques. Elle est constituée d'une cohorte en ligne de patients adultes souffrant de maladies chroniques. Les patients sont suivis via des questionnaires en ligne permettant de collecter des expériences rapportées par les patients (patient reported outcome measures et patient reported experience measures). Le recrutement des patients y est simplifié: il est réalisé une seule fois pour la plateforme ComPaRe, puis les patients peuvent participer aux études qui les concernent et les intéressent.

L'infrastructure de recherche ComPaRe 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

## 4.2 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 13000 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.

## 5 Instrument de collectes de données

données ComPaRe recueillies:

- questionnaire d'inclusion dans la cohorte ComPaRe
- questionnaires ComPaRe-Endométriose
- questionnaire de suivi général ComPaRe

sources de données additionnelles:

- données de l'INSEE sur la densité de professionnels de santé
- données des filières endométriose sur la date de création et le budget de fonctionnement

*Variables recueillies dans ComPaRe*

- Les variables outcomes sont l'âge des premiers symptômes, l'âge du diagnostic d'endométriose, le nombre de professionnels de santé différents consultés avant le diagnostic et le nombre de consultations. Elles sont toutes dans le questionnaire endométriose
- Les variables explicatives sont relatives à des informations socioéconomiques (revenus, type d'emploi, niveau de diplôme, difficultés financières, mutuelle, etc) , démographiques ( statut matrimonial, réseau social ), et géographiques (code postal). Elles sont soit dans le volet endométriose, soit dans le questionnaire général.
- Les variables contrôles sont des variables médicales (type d'endométriose, symptômes, éléments menant au diagnostic, grossesses, contraception, taille et poids, invalidité), et aux comportements de santé (tabac, alcool).

Liste des variables: Variables outcomes:

Q<sub>0</sub>11022[Age\_endo]  
Q<sub>0</sub>11023[age\_adeno]  
Q<sub>0</sub>11067[age\_diag\_endo]  
Q<sub>0</sub>11068[age\_diag\_adeno]  
Q<sub>0</sub>11029[age\_symptome]  
Q<sub>0</sub>11065[age\_symptome\_endo]  
Q<sub>0</sub>11066[age\_syptome\_adeno]  
Q<sub>0</sub>11063[Info]  
Q<sub>0</sub>11044[Nb\_pro\_consult]  
Q<sub>0</sub>11045[nb\_consult]  
Q<sub>0</sub>11051[age\_sympt\_endo]

Variables explicatives et contrôles :

Age au moment de la réponse au questionnaire  
Age à l'inclusion  
Année du diagnostic

Département de résidence  
 Taille de la commune de résidence  
 Code postal  
 Pays de résidence  
 Nombre de comorbidités  
 Pire niveau des symptômes (dysménorrhées, douleurs abdominales, dyspareunies, dyschésies, dysuriques, dysuries) avant le diagnostic valeurs NRS  
 Nombre de chirurgies pour l'endométriose  
 Q<sub>0</sub>11020[*diag\_les2*]  
 Q<sub>0</sub>11019(*diag\_médecin*)  
 Q<sub>0</sub>11021[*age\_diag\_les2*]  
 Q<sub>0</sub>11024[*perso\_suspect*]  
 Q<sub>0</sub>11026[*info\_suspect*]  
 Q<sub>0</sub>11028[*symptomes*]  
 Q<sub>0</sub>06308[*Symptome1\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>06309[*gene\_symptome1\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>06310[*Symptome2\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>06311[*gene\_symptome2\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>11064[*distinction\_symptome*]  
 Q<sub>0</sub>11030[*symptome\_consult*]  
 Q<sub>0</sub>11031[*autre\_symptome\_consult*]  
 Q<sub>0</sub>11032[*element\_diag*]  
 Q<sub>0</sub>11034[*qui\_diag*]  
 Q<sub>0</sub>11035[*qui\_autre*]  
 Q<sub>0</sub>11041[*pro\_parle\_mal*]  
 Q<sub>0</sub>11042[*autre\_pro*]  
 Q<sub>0</sub>11048[*type\_endo*]  
 Q<sub>0</sub>11049[*stade\_maladie*]  
 Q<sub>0</sub>11052[*symptome\_consult\_4oc*]  
 Q<sub>0</sub>11030[*symptome\_consult*]  
 Q<sub>0</sub>11054[*evok\_maladie\_ssdiag*]  
 Q<sub>0</sub>11058[*atcd\_endo*]  
 Q<sub>0</sub>11059[*atcd\_adeno*]  
 Q<sub>0</sub>11060[*douleur\_pelvienne*]  
 Q<sub>0</sub>11056[*info*]  
 Q<sub>0</sub>11037[*explik\_maladie*]  
 Q<sub>0</sub>11038[*info\_complete*]  
 Q<sub>0</sub>09710[*taille\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09711[*poids\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09713[*statut\_tabac\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09713[*statut\_tabac\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09717[*statut\_marital\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09719[*nb\_enf\_foyer\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09721[*situation\_emploi\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09722[*chgmt\_profession*]  
 Q<sub>0</sub>09723[*nom\_prof\_actu\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09724[*nvx\_diplome\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09725[*diplome\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>06303[*pb\_PEC\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>06304[*chgt\_PEC\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>06305[*facteurs\_aide\_contrainte*]etQ\_006306[*Aide\_contrainte\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>09738[*contraintes\_exam\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09740[*contraintes\_visites\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09741[*contraintes\_rel\_soignants\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09742[*contraintes\_rdv\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09744[*contraintes\_admin\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>09745[*contraintes\_finance\_M12*]  
 Q<sub>0</sub>06359[*renc\_trav\_social*]

Q<sub>0</sub>06360[*benef\_ass\_mal\_comp*]  
 Q<sub>0</sub>06361[*couple*]  
 Q<sub>0</sub>06362[*proprietaire*]  
 Q<sub>0</sub>06363[*diff\_financiere*]  
 Q<sub>0</sub>06365[*spectacle\_12mois*]  
 Q<sub>0</sub>06366[*vacances\_12mois*]  
 Q<sub>0</sub>06368[*heberge\_difficulte*]  
 Q<sub>0</sub>06369[*aide\_difficulte*]  
 Q<sub>0</sub>06370[*situation\_financiere*]  
 Q<sub>0</sub>06371[*impact\_vie\_maladie*]  
 Q<sub>0</sub>08883[*connais\_age\_regles\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>08884[*age\_regles\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>08892[*contraception\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>08893[*types\_contraception\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>08899[*deja\_enceinte\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>08900[*grossesse\_actu\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>08902[*nb\_grossesses\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>08903[*nb\_enfts\_vivants\_ini*]  
 Q<sub>0</sub>09772[*activite\_courante*]

## 6 Analyse statistique et plan d'analyse

Analyse des données ComPaRe sera effectuée par Carla Irissarry, sous l'encadrement de Bénédicte Apouey et Pierre Yves Geoffard, codirecteurs de mémoire. Plusieurs types de méthodes statistiques seront mobilisées pour analyser les données ainsi recueillies statistiques:

### 6.1 Statistiques descriptives

La distribution des délais de diagnostic (âge au diagnostic - âge aux premiers symptômes) seront analysées. En premier lieu, il s'agira d'identifier trois groupes de femmes: (1) celles qui déclarent des premiers symptômes *et* obtiennent un diagnostic avant la mise en place d'une filière endométriose dans leur région, (2) celles qui déclarent des premiers symptômes avant la mise en place de la filière, et qui obtiennent un diagnostic après la mise en place de celle-ci, et (3) celles qui ont déclaré des premiers symptômes *et* ont reçu un diagnostic après la mise en place de la filière. On s'attend à ce que les distributions pour ces trois groupes soient ordonnées, avec la distribution du groupe 3 représentant des délais plus courts.

### 6.2 Régression linéaire

Des régressions linéaires seront estimées avec le délai diagnostique en outcome, les variables socio-économiques, la date des premiers symptômes relative à la mise en place de la filière endométriose, et la présence d'une filière endométriose en variables explicatives.

Soit  $Y_i$  le délai de diagnostic (âge au diagnostic - âge aux premiers symptômes). Soit  $Post_i$  une variable binaire égale à 1 si les premiers symptômes sont déclarés après la mise en place d'une filière endométriose dans la région de l'observation  $i$ , 0 si les premiers symptômes sont déclarés avant la mise en place d'une filière endométriose dans la région de l'observation  $i$ .  $Filiere_i$  une variable binaire égale à 1 si l'observation  $i$  vit dans une région qui a une filière en place. Soit  $X_i$  un vecteur de contrôles et  $\epsilon_i$  le terme d'erreur. Les modèles estimés seront:

$$Y_i = \beta_0 + \gamma_1 1(Filiere_i = 1) * 1(Post_i = 0) + \gamma_2 1(Filiere_i = 1) * 1(Post_i = 1) + \gamma_3 1(Filiere_i = 0) * 1(Post_i = 1) + \beta_1 X_i + \epsilon_i \quad (1)$$

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 D_i + \beta_2 X_i + \epsilon_i \quad (2)$$

Avec  $D_i$  la part du délai de diagnostic de l'observation  $i$  pendant laquelle une filière endométriose était en place dans sa région.

## 6.3 Extensions possibles

L'analyse pourra être complétée, après l'analyse des statistiques descriptives et des régressions linéaires, d'une différence de différence. En raison de la présence des trois groupes d'observations décrits en section 6.1, la faisabilité de cette différence de différence pourra être mieux établie après avoir pris connaissance des résultats précédents. Les statistiques descriptives orienteront la décision concernant les observations du groupe 2 et la définition des observations par leur date de premiers symptômes ou leur date de diagnostic.

Des tests de robustesse viseront à tester la sensibilité des résultats des régressions linéaires à la spécification des modèles. Si la double différence est mise en place, des tests de robustesse testeront les hypothèses d'identification (tendances parallèles et absence d'anticipation du traitement). L'exclusion partielle ou intégrale des observations du groupe 2 fera également l'objet d'une analyse de sensibilité.

Les retombées attendues du projet sont :

- l'exploitation des données du volet endométriose de ComPaRe
- l'évaluation de l'impact des filières endométriose sur l'accès au diagnostic, un des aspects centraux de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose en France
- une estimation du gradient de l'accès à un diagnostic d'endométriose
- la publication des résultats obtenus est envisageable

## 7 Aspect éthique et réglementaire

## 8 Bibliographie

### References

- Athey, S., & Imbens, G. W. (2022). Design-based analysis in difference-in-differences settings with staggered adoption. *Journal of Econometrics*, 226(1), 62–79.
- Ballard, K., Lowton, K., & Wright, J. (2006). What's the delay? a qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertility and sterility*, 86(5), 1296–1301.
- Callaway, B., & Sant'Anna, P. H. (2021). Difference-in-differences with multiple time periods. *Journal of econometrics*, 225(2), 200–230.
- Dantkale, K. S., & Agrawal, M. (2024). A comprehensive review of the diagnostic landscape of endometriosis: Assessing tools, uncovering strengths, and acknowledging limitations. *Cureus*, 16(3).
- Darbà, J., & Marsà, A. (2022). Economic implications of endometriosis: A review. *Pharmacoeconomics*, 40(12), 1143–1158.
- Davenport, S., Smith, D., & Green, D. J. (2022). Barriers to a timely diagnosis of endometriosis: A qualitative systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 10–1097.
- Hansen, R. P., Olesen, F., Sørensen, H. T., Sokolowski, I., & Søndergaard, J. (2008). Socioeconomic patient characteristics predict delay in cancer diagnosis: A danish cohort study. *BMC health services research*, 8, 1–10.
- Jassem, J., Ozmen, V., Bacanu, F., Drobniene, M., Eglitis, J., Lakshmaiah, K. C., Kahan, Z., Mariadiak, J., Pieńkowski, T., Semiglazova, T., et al. (2014). Delays in diagnosis and treatment of breast cancer: A multinational analysis. *The European journal of public health*, 24(5), 761–767.
- Kvaskoff, M., Mu, F., Terry, K. L., Harris, H. R., Poole, E. M., Farland, L., & Missmer, S. A. (2015). Endometriosis: A high-risk population for major chronic diseases? *Human reproduction update*, 21(4), 500–516.
- N.A. (2022). *Lancement de la stratégie nationale de lutte contre l'endométriose*.
- Nnoaham, K. E., Hummelshoj, L., Webster, P., d'Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., Jenkinson, C., Kennedy, S. H., Zondervan, K. T., Study, W. E. R. F. G., et al. (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries. *Fertility and sterility*, 96(2), 366–373.
- Surrey, E., Soliman, A. M., Trenz, H., Blauer-Peterson, C., & Sluis, A. (2020). Impact of endometriosis diagnostic delays on healthcare resource utilization and costs. *Advances in therapy*, 37, 1087–1099.

Zacharopoulou, C. (2022). *Stratégie nationale de lutte contre l'endométriose. ministère des solidarités et de la santé*. Ministère des Solidarités et de la Santé.