

## INSTRUCTIONS DE REMPLISSAGE DU PROTOCOLE

# PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

SPRC0245V24V

Réservé au promoteur	N° Inserm	N° EUCT N° IDRCB	N° CPP	N° CNIL (N° d'enregistrement à 6 chiffres) ou MR	N° ClinicalTrial (si applicable)
	C24-04	<...>	<...>	<...>	<...>
<input type="checkbox"/> Essai clinique de médicament à usage humain (règlement EU 536/2014) <input type="checkbox"/> RIPH 1 <input checked="" type="checkbox"/> RIPH 2 <input type="checkbox"/> RIPH 3					

### Titre complet en français

Exposition aux polluants organiques persistants et sévérité de l'endométriose dans la cohorte ComPaRe-Endométriose

### Titre complet en anglais

Exposure to persistent organic pollutants and severity of endometriosis in the ComPaRe-Endometriosis cohort

### Titre abrégé/ACRONYME

POPENDO

VERSION N°1.0 DU XX/XX/2024

## CONFIDENTIEL

<b>Investigatrice principale / (statutaire):</b> Mme Frédérique Perrotte  <b>Fonction :</b> Sage-Femme <b>Unité d'affiliation :</b> Hôpital Paris Saint Joseph <b>DR de rattachement :</b>  <b>Adresse :</b> 189 rue Raymond Losserand, 75014 Paris	<b>Responsable scientifique (statutaire):</b> Dr Marina Kvaskoff  <b>Fonction :</b> Chargée de Recherche <b>Unité Inserm d'affiliation :</b> U1018 <b>DR de rattachement :</b> Paris IDF-Sud  <b>Adresse :</b> Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif
--	--

Monocentrique

Multicentrique

Nationale

Européenne/Internationale

<b>Promoteur :</b> Inserm 101, rue de Tolbiac 75654 Paris Cedex 13	<b>Contact promoteur :</b> Salma JAAFOURA, Cheffe de projet Inserm Inserm - Pôle Recherche Clinique (PRC)
---	---

Biopark, Bâtiment A, 8 rue de la Croix Jarry, 75013 Paris
--

## SIGNATURE DU PROTOCOLE

N° Inserm : C24-04

Version et date du protocole : V1.0 du XX/XX/2024

Ce protocole a été lu et approuvé à la date notée ci-dessous.

Les parties ont bien pris connaissance de l'ensemble du présent protocole et de ses annexes, approuvent ces documents et s'engagent à mener la recherche conformément au protocole et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

**Représentant du promoteur :**

**Sandrine COUFFIN-CADIERGUES**

Responsable Promotion

Pôle Recherche Clinique

Inserm, Institut Santé Publique

Biopark, bâtiment,

8 rue de la Croix Jarry

75013 Paris

**Date :**

**Signature :**

Par délégation du Président Directeur Général  
de l'Inserm, la Responsable promotion du PRC.

**Investigatrice principale**

Frédérique Perrotte

Hôpital Paris Saint Joseph

189 rue Raymond Losserand, 75014 Paris

**Date :**

**Signature :**

## HISTORIQUE DES VERSIONS DU PROTOCOLE

*Partie réservée au promoteur*

<b>Version</b>	<b>Date</b>	<b>Motif de la modification</b>
V1.0		Soumission initiale

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ajoutez à cette liste par ordre alphabétique toutes les abréviations spécifiques

<b>AES</b>	Accident d'exposition au sang
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>AP-HP</b>	Assistante Publique – Hôpitaux de Paris
<b>AQ/CQ</b>	Analyse Qualité/Contrôle Qualité
<b>ARC</b>	Attaché de recherche clinique
<b>BFR</b>	Retardateurs de flamme bromés - Brominated flame retardants
<b>BI</b>	Brochure investigateur
<b>BKMR</b>	Bayesian kernel machine regression
<b>CESP</b>	Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations
<b>CIC</b>	Centre d'investigation clinique
<b>CNIL</b>	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
<b>CPP</b>	Comité de Protection des Personnes
<b>CRB du CEPH</b>	Centre de Ressources Biologiques du Centre d'Étude du Polymorphisme Humain
<b>CRESS</b>	Centre for Research in Epidemiology and Statistics
<b>CRF</b>	Case report form/ Cahier observation
<b>CV</b>	Curriculum vitae
<b>DASRI</b>	Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
<b>DE</b>	Deep endometriosis (endométriose profonde)
<b>DPO</b>	Data Privacy Officer (Délégué à la protection des données)
<b>DTA/MTA</b>	Data Transfer Agreement /Material Transfer Agreement
<b>EI/EIG</b>	Évènement ou effet indésirable / Évènement indésirable grave
<b>GHPSJ</b>	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph
<b>HCB</b>	Hexachlorobenzène
<b>IGM</b>	Institut de Génétique Moléculaire
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IPAQ</b>	International Physical Activity Questionnaires
<b>IT</b>	Institut thématique
<b>MR</b>	Méthodologie de référence (CNIL)
<b>MTI</b>	Médicament de thérapie innovante
<b>NRS</b>	Numeric Rating Scale
<b>OMA</b>	Ovarian endometriosis (endométriose ovarienne)
<b>OR</b>	Odds-ratio
<b>AIPD ou PIA</b>	Analyse d'impact relative à la protection des données/ Privacy impact assessment
<b>PCB</b>	Polychlorobiphényle
<b>PCDD</b>	Polychlorodibenzo—p-dioxines
<b>PCDF</b>	Polychlorodibenzofuranes
<b>PFAS</b>	Per et polyfluoroalkylées
<b>POC</b>	Pesticides organochlorés
<b>POP</b>	Polluants organiques persistants
<b>PRC</b>	Pôle Recherche Clinique de l'Institut de Santé Publique de l'Inserm
<b>PSQI</b>	Pittsburgh Sleep Quality Index
<b>rASRM</b>	Revised American Society for Reproductive Medicine
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>RDV</b>	Rendez-vous
<b>RIPH</b>	Recherche impliquant la personne humaine
<b>SPE</b>	Superficial endometriosis (endométriose superficielle)

<b>TCDD</b>	2,3,7,8-Tétrachlorodibenzo-p-dioxine
<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VRB</b>	Fichier national des volontaires (volontaires recherche nationale)
<b>WQSR</b>	Weighted Quantile Sum regression

## SOMMAIRE

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
1.1. Enjeux de santé et état des connaissances .....	8
1.2. Justification et analyse critique de la pertinence de la recherche .....	10
1.3. Hypothèse de travail .....	10
<b>2. OBJECTIFS .....</b>	<b>10</b>
2.1. Objectif principal .....	10
2.2. Objectifs secondaires.....	11
<b>3. CRITERES D'EVALUATION (DE JUGEMENT).....</b>	<b>12</b>
3.1. Critère principal.....	12
3.1.1. Définition du critère d'évaluation (jugement) principal .....	12
3.1.2. Mesure du critère d'évaluation (jugement) principal .....	13
3.2. Critère(s) secondaire(s) .....	14
3.2.1. Critère d'évaluation secondaire 1 .....	14
3.2.2. Mesure du critère d'évaluation secondaire 1 .....	14
3.2.3. Critère d'évaluation secondaire 2 .....	14
3.2.4. Mesure du critère d'évaluation secondaire 2 .....	15
3.2.5. Critère d'évaluation secondaire 3 .....	15
3.2.6. Mesure du critère d'évaluation secondaire 3 .....	15
<b>4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....</b>	<b>16</b>
4.1. Type de recherche .....	16
4.2. Méthodologie de la recherche .....	16
4.3. Calendrier prévisionnel de la recherche .....	24
<b>5. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....</b>	<b>25</b>
5.1. Populations étudiées.....	25
5.2. Critères d'inclusion.....	26
5.3. Critères de non-inclusion .....	26
5.4. Potentiel de recrutement.....	26
<b>6. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE .....</b>	<b>27</b>
6.1. Recrutement et sélection .....	27
6.2. Modalités d'information et d'accord de participation.....	27
6.2.1. Élaboration des documents d'information et formulaire de consentement.....	27
6.2.2. Information et de recueil d'accord de participation des personnes sollicitées.....	28
6.2.3. Information et de recueil de consentement concernant la réutilisation des données à des fins de recherche ultérieure.....	28
6.3. Visites d'inclusion et de suivi .....	28
6.4. Visite de sortie prématurée de la recherche .....	29
6.5. Arrêt de participation de la personne à la recherche .....	29
6.6. Fin de recherche .....	29
6.6.1. Définition de la fin de la recherche.....	29
6.6.2. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche ....	29
<b>7. PRODUITS ADMINISTRES (MÉDICAMENT, MTI...) .....</b>	<b>30</b>
7.1. Dénomination et description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche. ....	30

7.2. Circuit logistique.....	30
7.3. Modalités d'attribution .....	30
7.3.1. <i>Randomisation</i> .....	30
7.4. Contrôle et suivi de l'observance .....	30
7.4.1. <i>Modalités de modification du schéma thérapeutique</i> .....	30
7.4.2. <i>Traitements autorisés et interdits pendant la recherche y compris les traitements de secours</i> .....	30
7.5. Maintien de l'insu et procédures de levée de l'insu .....	30
<b>8. VIGILANCE DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>31</b>
8.1. Définitions .....	31
8.2. Responsabilités de l'investigateur.....	31
8.3. Risques potentiels de la recherche et prise en charge médicale en cas de survenue d'effet indésirable.....	31
<b>9. ECHANTILLONS BIOLOGIQUES.....</b>	<b>32</b>
9.1. Conditions de prélèvement.....	32
9.2. Modalités de codage et d'étiquetage.....	32
9.3. Traitement des échantillons.....	33
9.4. Transport.....	33
9.5. Stockage et/ou destruction .....	34
9.6. Description du système qualité de la collection.....	34
<b>10. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES .....</b>	<b>37</b>
<b>11. DESCRIPTION DES DONNEES RECUEILLIES .....</b>	<b>37</b>
11.1. Données identifiantes .....	37
11.1. Définition des données sources.....	38
11.2. Données de la recherche (non identifiantes).....	38
11.2.1. <i>Définition des données de la recherche</i> .....	38
11.2.2. <i>Circuit des données de la recherche</i> .....	40
11.2.3. <i>Conservation et archivage des documents et des données de la recherche (hors données identifiantes) à l'issue de celle-ci</i> .....	42
11.3. Transfert de données hors Union Européenne .....	42
11.4. Sous-traitance.....	42
11.5. Récapitulatif des catégories de données recueillies, leurs sources, leurs destinataires, leur justification de recueil, leurs durées de conservation.....	42
<b>12. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES .....</b>	<b>44</b>
12.1. Responsable de l'analyse statistique.....	44
12.2. Calcul d'effectif .....	44
12.3. Description du plan d'analyse statistique .....	45
12.3.1. <i>Analyses du critère d'évaluation (de jugement) principal</i> .....	46
12.3.2. <i>Analyses des critères d'évaluation (de jugement) secondaires</i> .....	46
<b>13. CONFIDENTIALITE .....</b>	<b>47</b>
13.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes .....	47
13.2. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis de la recherche.....	47
<b>14. COMMUNICATION .....</b>	<b>47</b>
14.1. Modalités relatives au résumé du rapport final et au rapport final.....	47
14.2. Modalités relatives à la publication des résultats .....	48
14.3. Information des participants sur son évolution et ses résultats globaux .....	48
14.4. Information des personnes sur leurs données de santé en cours et après la recherche.....	48
14.5. Communication grand public .....	49
<b>15. PROTECTION DES PERSONNES.....</b>	<b>49</b>
15.1. Justification éthique du protocole .....	49
15.2. Dispositions éthiques et réglementaires.....	50
15.3. Comité de Protection des Personnes (CPP) .....	50
15.4. Cnil .....	50
15.5. Assurance et financements .....	50

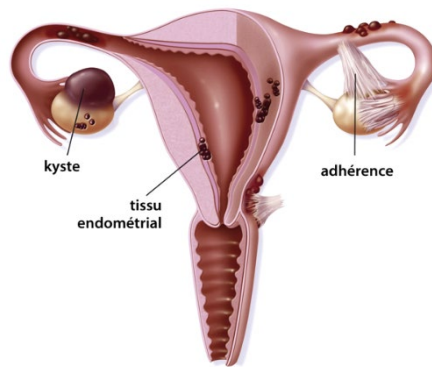
15.6. Indemnisation en compensation de contraintes subies et remboursement de frais .....	50
<b>16. ASSURANCE QUALITE.....</b>	<b>51</b>
16.1. Description .....	51
16.2. Monitoring (contrôle qualité de la recherche).....	51
<b>17. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE .....</b>	<b>51</b>
<b>18. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>51</b>
<b>19. ANNEXES (A COMPLETER PAR LE PROMOTEUR) .....</b>	<b>54</b>

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Enjeux de santé et état des connaissances

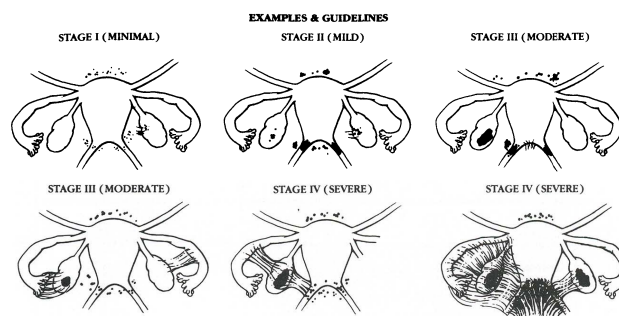
### Contexte - Endométriose

L'endométriose est une maladie chronique, inflammatoire et hormono-dépendante qui touche environ 10% des femmes en âge de procréer (1). Elle se définit par la présence de tissu semblable à l'endomètre en dehors de l'utérus, généralement sur le péritoine et les ovaires ; les lésions peuvent également affecter des organes plus distants tels que l'intestin et la vessie. Les cellules endométriales réagissent aux hormones du cycle menstruel et saignent comme elles le feraient dans l'utérus, ce qui entraîne le développement de lésions, tissu cicatriciel, et adhérences entre les organes avec un phénomène d'inflammation important. Cette maladie est associée à des symptômes particulièrement invalidants qui ont un fort impact sur la vie des femmes touchées (2) : dysménorrhées (douleurs menstruelles), dyspareunies (douleurs pendant ou après les rapports sexuels), dysuries (mictions douloureuses), dyschézies (défécation douloureuse), douleurs abdominales acycliques, douleurs neuropathiques et fatigue chronique. Toutefois, certaines patientes peuvent être asymptomatiques ; la maladie peut alors être diagnostiquée de manière fortuite, par exemple lors d'un bilan d'infertilité. Cette maladie est en effet une cause majeure d'infertilité : environ ~1/3 des patientes ont des difficultés à concevoir.



**Figure 1.** Lésions d'endométriose et d'adényomyose

L'endométriose est classée en quatre stades selon les critères révisés de l'*American Society for Reproductive Medicine* (rASRM : I-minime, II-faible, III-moderée, IV-sévère), bien que cette classification ne soit pas satisfaisante car elle n'est pas en corrélation avec les symptômes et leur sévérité (3). Trois types d'endométriose pelvienne sont généralement décrits : l'endométriose péritonéale superficielle (SPE), l'endométriose ovarienne (OMA) et l'endométriose profonde (DE). L'adényomyose, définie par la présence de tissu semblable à l'endomètre au niveau du myomètre (muscle de l'utérus), a longtemps été décrite comme une forme d'endométriose. Néanmoins, l'endométriose et l'adényomyose sont aujourd'hui considérées comme deux pathologies distinctes en termes de présentation clinique et de mécanismes physiopathologiques (4). Cependant, les deux maladies coexistent souvent chez une même patiente et il est important de les étudier conjointement.



**Figure 2.** Extrait de la classification révisée de l'ASRM

Malheureusement, l'endométriose est difficile à diagnostiquer - le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de la maladie est d'environ 7 ans (2) - et son impact économique est conséquent, ~ 10 milliards d'euros par an en France, 50 milliards d'euros en Europe et 70 milliards de dollars aux États-Unis (5). Malgré sa prévalence élevée, les risques importants pour la santé à long terme et les coûts économiques associés, les causes de l'endométriose sont en grande partie inconnues. Les facteurs de risque établis reflètent principalement une plus grande exposition à la menstruation (c'est-à-dire un âge plus précoce à la ménarche, des cycles menstruels plus courts, une faible parité) et un faible IMC durant l'enfance/adolescence ; toutefois, peu de facteurs de risque modifiables ont été identifiés. En outre, la maladie est très hétérogène en termes de présentation clinique et symptomatique, et les connaissances sur les caractéristiques associées à ces traits sont insuffisantes (6).

### **Influence potentielle de l'exposition aux POPs (Polluants Organiques Persistants) sur la sévérité de l'endométriose**

Parmi les différentes théories physiopathologiques proposées pour l'endométriose, la théorie de la menstruation rétrograde (qui suppose un reflux du tissu endométrial par les trompes de Fallope pendant les règles) est la plus couramment décrite (7). Cependant, la menstruation rétrograde est un processus courant, qui se produit chez plus de 90% des femmes ; d'autres facteurs déterminent donc la capacité des cellules endométriales à adhérer aux surfaces péritonéales, à proliférer et à se transformer en lésions endométriosiques (1). Parmi ces facteurs, plusieurs causes d'endométriose ont été suspectées, dont les hormones stéroïdiennes, les facteurs génétiques, une réponse inflammatoire et immunitaire aberrante et l'exposition à des perturbateurs endocriniens (6).

En raison de leur capacité à interférer avec l'action hormonale, les perturbateurs endocriniens ont été fortement soupçonnés de jouer un rôle dans l'étiologie de l'endométriose, et plusieurs études épidémiologiques ont exploré les associations entre perturbateurs endocriniens et risque d'endométriose, en comparant les cas d'endométriose à des témoins (2,6). Une méta-analyse récente a rapporté des associations positives entre l'exposition aux composés organochlorés et le risque d'endométriose - à savoir les polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) et polychlorodibenzofuranes (PCDF), les polychlorobiphényles (PCB) et les pesticides organochlorés (POC) (8). Outre les composés organochlorés, qui ont été soit interdits soit fortement réglementés, les substances per/polyfluoroalkylées (PFAS), actuellement évaluées comme présentant un risque émergent, ont été signalées comme influençant le risque d'endométriose dans des études récentes (9–11). Certains PFAS et les composés organochlorés ont été classés par la Convention de Stockholm parmi les polluants organiques persistants, une classe de substances extrêmement stables et persistantes, avec de longues demi-vies dans l'environnement (12). Parmi les études examinant le risque d'endométriose, peu ont pu analyser les résultats selon le stade d'endométriose. Toutefois, les études ayant pu le faire ont rapporté une plus grande amplitude d'effet des niveaux internes de PFAS dans les analyses limitées aux stades III et IV de la maladie (13). Cependant, à ce jour, aucune étude n'a exploré l'impact de l'exposition aux POPs sur la sévérité de l'endométriose chez les patientes atteintes d'endométriose, malgré les preuves expérimentales.

Des études expérimentales suggèrent une influence de plusieurs classes de POPs sur la migration, la croissance et la sévérité des lésions dans des modèles animaux (14). Parmi les 12 études *in vivo* qui ont évalué les changements de taille et de volume des lésions après une exposition aux composés organochlorés chez les rongeurs ou les primates, la plupart ont rapporté des associations positives avec les concentrations les plus élevées de 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) et de composés organochlorés *dioxin-like* (2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofurane (4-PeCDF), PCB-126, 4-chlorodiphényl éther pro-estrogénique (4-CDE), hexachlorobenzène (HCB)) par rapport à des témoins négatifs ou traités, ce qui suggère une influence de ces composés POPs sur la croissance des lésions endométriosiques et donc sur la progression de l'endométriose. Toutefois, comme nous l'avons vu récemment (15), le faible nombre d'études épidémiologiques sur l'influence des POPs sur la sévérité de l'endométriose ne permet pas de tirer des conclusions claires. En outre, les recherches antérieures sur l'influence de l'exposition aux POPs sur le risque d'endométriose ont été limitées par une petite taille d'échantillon (la plupart des études portant sur moins de 200 sujets au total, comprenant les témoins, et 250 cas au mieux (8)), l'utilisation d'échantillons hospitaliers sélectionnés et traités par chirurgie dans une grande majorité d'études, et l'utilisation d'une définition unique de la sévérité de la maladie - généralement le stade, qui ne reflète que partiellement l'étendue et la sévérité de la maladie (3). De plus, les études précédentes se sont généralement concentrées sur une seule classe de substances, ce qui n'a pas permis d'évaluer les effets des mélanges ou de comparer différentes classes de POPs

sur l'endométriose au sein d'une même population. Enfin, certaines classes de substances dont l'impact serait également très plausible sur la maladie, telles que les retardateurs de flamme bromés (BFRs) – dont les concentrations dans le tissu adipeux était significativement plus importante chez les femmes atteintes que chez des femmes témoins dans une étude française (16), ont été peu étudiées en lien avec l'endométriose. À la lumière de l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'impact délétère des POPs sur plusieurs autres aspects de la santé reproductive (17), il est urgent d'améliorer nos connaissances sur l'influence des POPs sur la sévérité de l'endométriose.

## 1.2. Justification et analyse critique de la pertinence de la recherche

La nouveauté de ce projet est qu'il s'agira de la première étude jamais conçue pour tester formellement l'hypothèse selon laquelle les niveaux d'exposition aux POPs sont associés à la sévérité de l'endométriose.

Par ailleurs, le fait de travailler sur une population de patientes est unique dans ce domaine et présente l'avantage d'éviter les problèmes connus avec le groupe témoin qui sont inhérents à la recherche sur l'endométriose (18) et qui conduisent généralement à une classification erronée de la maladie dans les groupes contrôle.

Le projet utilisera une caractérisation précise de la dimension invasive de l'endométriose grâce à l'examen des IRMs par des radiologues experts spécialisés dans l'endométriose, et il ira au-delà de l'état de l'art en comparant trois définitions différentes de la sévérité de l'endométriose.

Alors que les recherches précédentes étaient largement axées sur des échantillons hospitaliers de patientes opérées, cette étude utilisera un échantillon diversifié de patientes et représentera la plus grande taille d'échantillon de patientes dans l'étude de l'impact des POPs sur l'endométriose à ce jour. L'utilisation de la distance anogénitale mesurée par IRM comme marqueur de l'exposition aux perturbateurs endocriniens au début de la vie est également un aspect nouveau dans le domaine de l'endométriose.

Compte tenu de l'accumulation des données sur l'influence des POPs sur le risque d'endométriose au cours de la dernière décennie, le projet est particulièrement opportun. Outre l'examen de chaque famille de substances de POPs, POPENDO utilisera également une méthodologie innovante qui permettra d'explorer les effets cocktails potentiels, ce qui était limité dans les recherches précédentes en raison de la petite taille des échantillons et de la disponibilité des données sur une gamme limitée de polluants.

## 1.3. Hypothèse de travail

L'hypothèse principale de ce travail est que des concentrations plus élevées de polluants organiques persistants (POPs) sont associées à une sévérité plus importante de l'endométriose. Plus précisément, nous faisons l'hypothèse que les concentrations sériques de 4 familles de POPs - PCBs, pesticides organochlorés, PFAS et BFR - sont positivement associées à la sévérité de l'endométriose, à la fois en termes d'étendue de la maladie, évaluée par le stade/type d'endométriose et le degré d'invasion anatomique visualisé par IRM, et de sévérité des symptômes douloureux.

## 2. OBJECTIFS

### 2.1. Objectif principal

**Objectif principal** : Explorer les associations entre les niveaux sériques de 4 familles de polluants organiques persistants POPs (PCBs, pesticides organochlorés, PFAS et BFR) et la sévérité de l'endométriose définie le type d'endométriose dans un échantillon de 650 participantes de la cohorte ComPaRe-Endométriose.

## 2.2. Objectifs secondaires

**Objectif 1** : Analyser les relations entre chaque famille de polluants organiques persistants (POPs) et la sévérité de l'endométriose définie par le stade (révisé de l'American Society for Reproductive Medicine rASRM).

**Objectif 2** : Analyser les relations entre chaque famille de polluants organiques persistants (POPs) et la sévérité de l'endométriose définie par l'extension anatomique de la maladie observée par IRM.

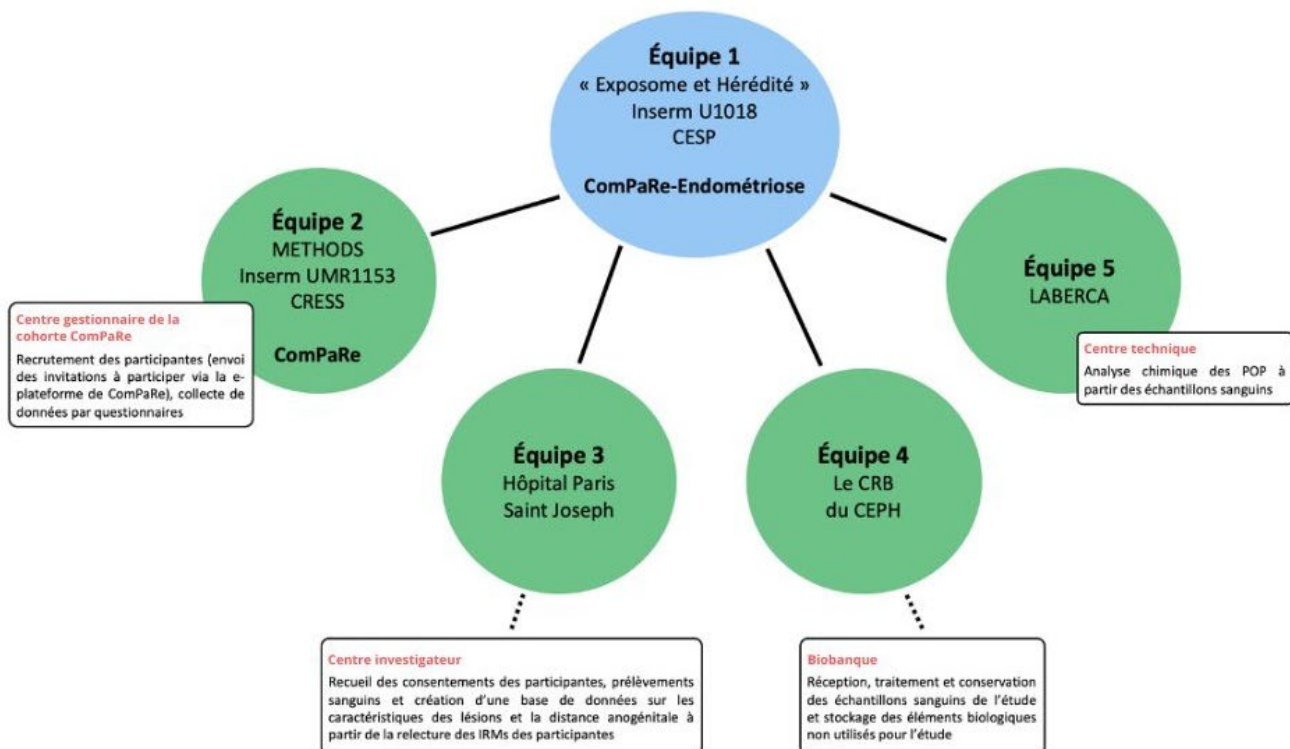
**Objectif 3** : Explorer les liens entre chaque famille de POPs et la sévérité de l'endométriose définie par le niveau de sévérité de 5 types de symptômes douloureux (dysménorrhées, douleurs abdominales, dyspareunies, dyschézies, dysuries) mesuré par échelle numérique, et par le niveau de sévérité des douleurs neuropathiques mesuré par painDETECT.

L'analyse portera d'abord sur chaque famille de POPs séparément, puis explorera de potentiels effets de mélange de ces substances.

### Préambule sur l'organisation du projet :

Pour réaliser ces objectifs, le projet POPENDO constituera un partenariat de **5 équipes** d'expertises multidisciplinaires et complémentaires, fondées sur des collaborations existantes solides. Le déroulement du projet sera organisé en **5 grandes étapes**, où chaque équipe interviendra à tour de rôle. Ce projet de recherche se déroulera sur **5 ans**.

- L'**équipe 1** (CESP - ComPaRe-Endométriose) est le centre de **coordination** et de supervision du projet, et responsable des analyses statistiques.
- L'**équipe 2** (CRESS - ComPaRe) est gestionnaire d'une e-cohorte de patients atteints de maladies chroniques appelée « ComPaRe », et en charge du **recrutement des participantes** et de la collecte de données via e-questionnaires.
- L'**équipe 3** (GHPSJ) est chargée du recueil des **consentements**, des prélèvements sanguins et des relectures d'IRM.
- L'**équipe 4** (Le CRB du CEPH) est responsable de la **conservation** des échantillons sanguins.
- L'**équipe 5** (LABERCA) est en charge de l'**analyse chimique** des échantillons sanguins.



### **Vue d'ensemble du déroulé de l'étude :**

Afin de clarifier les grandes étapes du projet, voici les grandes lignes du déroulé de l'étude (décrit plus en détail en section 4.2 « Méthodologie de la recherche ») :

- 1) L'équipe ComPaRe (**équipe 2**) invite les patientes éligibles de ComPaRe-Endométriose à prendre part à la recherche.
- 2) Celles ayant accepté de participer se rendent à l'hôpital St Joseph (**équipe 3**) afin d'y effectuer un prélèvement sanguin et d'apporter leur CD-ROM d'IRM pelvienne (imagerie déjà réalisée dans les 5 dernières années).
- 3) Les échantillons sanguins sont acheminés quotidiennement vers le Centre de Ressources Biologiques du CEPH (Centre d'Étude du Polymorphisme Humain) (CRB du CEPH) (**équipe 4**) qui stocke les échantillons sanguins.
- 4) Les échantillons de sérum sont envoyés du CRB au LABERCA (**équipe 5**) pour analyse biochimique.
- 5) Le LABERCA analyse les échantillons sériques afin de déterminer les concentrations de POPs.
- 6) Sur la base des images d'IRM, l'équipe de radiologie de l'hôpital St Joseph (**équipe 3**) collecte des données sur les caractéristiques de la maladie (type, localisations touchées par les lésions, distance anogénitale, présence d'adhérences).
- 7) L'équipe coordinatrice (**équipe 1**) réalise les analyses statistiques permettant d'explorer les liens entre concentrations sériques de POPs et sévérité de l'endométriose.

## 3. CRITERES D'EVALUATION (DE JUGEMENT)

### 3.1. Critère principal

#### 3.1.1. Définition du critère d'évaluation (jugement) principal

##### 3.1.1.1 Critère d'évaluation principal

Le niveau de sévérité de l'endométriose est défini par le type de la maladie.

##### 3.1.1.2 Facteur d'intérêt principal : taux sériques de POPs

Le facteur d'intérêt principal de cette étude est le **taux sérique de 4 familles de POPs** : PCBs (n=18), POCs (n=8), PFAS (n=6) et BFR (n=3), soit 35 substances au total (**Tableau 1**).

<b>Tableau 1. Détail des congénères analysés par famille</b>			
<b>PCBs (n=18)</b>	<b>POCs (n=8)</b>	<b>PFAS (n=6)</b>	<b>BFR (n=3)</b>
PCB 77	HCB	PFOS	PBDE47
PCB 81	PeCB	PFOA	PBDE153
PCB 126	β-HCH	PFHxS	PBDE99
PCB 169	trans-nonachlor	PFNA	
PCB 105	cis-heptachlor epoxyde	PFDA	
PCB 114	trans-heptachlor epoxyde	PFUnA	
PCB 118	p,p'-DDE		
PCB 123	o,p'-DDE		
PCB 156			
PCB 157			
PCB 167			
PCB 189			
PCB 28			
PCB 52			
PCB 101			
PCB 138			
PCB 153			
PCB 180			

En ce qui concerne la taille de l'échantillon pour cette étude, le chiffre de 650 participantes reflète la capacité du consortium en termes de recrutement compte tenu du budget et du temps alloué au projet.

Il est important de noter que les études précédentes sur le risque d'endométriose portaient principalement sur des échantillons de petite taille (<200 sujets, y compris les témoins, et ~250 cas au mieux (8) et ont pu détecter des odds-ratios (ORs) de 1,23 à 1,70 pour les doses les plus élevées de polluants par rapport au risque d'endométriose, et les amplitudes d'effet liées à la gravité de la maladie étaient importantes (ORs de 1,86, 2,58 et 3,0 respectivement pour PFOS (9), PFOA (9) et PCB de type dioxine (10) dans les analyses restreintes aux stades III-IV de la maladie). De plus, étant donné que cette étude sera la première jamais réalisée pour examiner l'impact de l'exposition aux POPs sur la sévérité de l'endométriose, elle fournira une très bonne base pour de futurs projets sur les marqueurs les plus prometteurs identifiés, qui pourraient être analysés avec un échantillon plus important, par exemple dans le cadre d'un projet Horizon Europe.

N	Taux d'évènement	OR 1,25	OR 1,50	OR 1,75	OR 2,00
650	0,1	0,400	0,873	0,990	1,000
	0,2	0,624	0,985	1,000	1,000
	0,3	0,741	0,997	1,000	1,000
	0,4	0,796	0,999	1,000	1,000
	0,5	0,812	0,999	1,000	1,000
500	0,1	0,322	0,776	0,964	0,996
	0,2	0,514	0,952	0,999	1,000
	0,3	0,628	0,986	1,000	1,000
	0,4	0,686	0,993	1,000	1,000
	0,5	0,704	0,995	1,000	1,000
250	0,1	0,184	0,485	0,756	0,908
	0,2	0,292	0,727	0,943	0,992
	0,3	0,366	0,836	0,982	0,999
	0,4	0,408	0,881	0,991	1,000
	0,5	0,422	0,894	0,993	1,000
150	0,1	0,113	0,274	0,467	0,642
	0,2	0,168	0,442	0,706	0,873
	0,3	0,207	0,547	0,818	0,944
	0,4	0,230	0,603	0,865	0,967
	0,5	0,238	0,620	0,879	0,972
75	0,1	0,084	0,182	0,306	0,437
	0,2	0,118	0,289	0,491	0,670
	0,3	0,141	0,363	0,603	0,785
	0,4	0,155	0,405	0,661	0,837
	0,5	0,160	0,419	0,678	0,851

### 3.1.2. Mesure du critère d'évaluation (jugement) principal

Les participantes de ComPaRe-Endométriose sont des participantes de ComPaRe ayant déclaré être atteintes d'une endométriose accompagnée ou non d'une adénomyose (voir section 4.2 « Méthodologie de la recherche »). Elles remplissent plusieurs questionnaires en ligne dont un questionnaire de base sur l'endométriose (Q1) concernant leur parcours médical jusqu'au diagnostic, et un questionnaire sur leurs antécédents chirurgicaux et d'examen d'imagerie (Q2). Les données recueillies dans ces questionnaires comprennent le **type** (endométriose superficielle, SPE ; endométriose, OMA ; endométriose profonde, DE ; endométriose extra-pelvienne) auto-déclarés de la maladie. Le type de la maladie sera également confirmé par les données d'imagerie.

#### **Facteur d'intérêt principal : taux sériques de POPs**

Les taux sériques de POPs seront mesurés suite à un prélèvement sanguin de 24mL réparti en 3 tubes secs avec gel de 8mL. Ces échantillons de sang seront centrifugés par le CRB pour la séparation des

fractions sanguines afin de conserver uniquement le sérum. Les échantillons de sérum seront analysés à l'aide de la méthode de dilution isotopique des congénères marqués au <sup>13</sup>C par le laboratoire LABERCA.

Les prélèvements sanguins seront effectués par au Centre de l'endométriose de l'Hôpital Paris Saint Joseph à Paris (**équipe 3**), au rythme de 20 patientes par semaine, sur deux demi-journées par semaine (10 patientes par demi-journées). Ces prélèvements y seront effectués par le personnel du Centre de l'endométriose (infirmière et sage-femme).

Les échantillons seront transportés quotidiennement par un transporteur de l'Hôpital Paris Saint Joseph au CRB du CEPH. Au CRB du CEPH, les tubes seront centrifugés. Les 3 tubes de 8 mL de sang donneront chacun environ 4mL de sérum, soit 12mL de sérum en tout. Ce sérum sera aliquoté dans 24 tubes de 0,5ml et conservés au CRB à -80°C. Les échantillons seront enregistrés dans la base de données Biobase. Parmi les 24 aliquotes, 16 seront réservés dans des boîtes dédiées et envoyés en 2 fois au LABERCA à Nantes (**équipe 5**) chargé de l'analyse chimique. Le sérum restant (8 aliquotes) sera conservé pour une utilisation future pendant toute la durée du projet.

À un rythme de 20 participantes par semaine, le prélèvement sanguin des 650 participantes prendra environ 32,5 semaines, ce qui équivaut à environ 7,5 mois. Cependant, le calendrier prévoit une période de 9 mois pour tenir compte des congés du personnel, des éventuelles difficultés pour la prise de rendez-vous avec les participantes (en fonction de leur disponibilité) et d'autres imprévus éventuels.

Le début des prélèvements sanguins interviendra après le recrutement des participantes par l'équipe ComPaRe (**équipe 2**).

Le calendrier ci-dessous est un extrait du calendrier global de l'étude, focalisé uniquement sur les tâches qui permettent d'obtenir les taux sériques de POPs (critère d'évaluation principal).

Calendrier - obtention des taux sériques de POPs																					
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22
Prélèvements sanguins à l'Hôpital Paris Saint Joseph (équipe 3)																					
Envoi des échantillons de sérum depuis le CRB du CEPH (équipe 4) jusqu'au LABERCA (équipe 5)																					
Analyse chimique par le LABERCA (équipe 5)																					

### 3.2. Critère(s) secondaire(s)

#### 3.2.1. Critère d'évaluation secondaire 1

Le niveau de sévérité de l'endométriose est défini également par le stade rASRM (stade révisé de l'*American Society for Reproductive Medicine*)

#### 3.2.2. Mesure du critère d'évaluation secondaire 1

Les participantes de ComPaRe-Endométriose remplissent plusieurs questionnaires en ligne dont un questionnaire de base sur l'endométriose (Q1) concernant leur parcours médical jusqu'au diagnostic, et un questionnaire sur leurs antécédents chirurgicaux et d'exams d'imagerie (Q2). Les données recueillies dans ces questionnaires comprennent le **stade rASRM** (I à IV).

#### 3.2.3. Critère d'évaluation secondaire 2

Le niveau de sévérité de l'endométriose est défini également par l'extension anatomique de la maladie observée à l'IRM.

### 3.2.4. Mesure du critère d'évaluation secondaire 2

Les images d'IRM seront revues par des radiologues de l'Hôpital Paris Saint Joseph (**équipe 3**) qui réaliseront une cartographie pelvienne de la maladie en explorant 21 structures anatomiques au sein de 5 segments anatomiques :

- 1) espace sous-péritonéal postérieur profond (vagin, rectum, torus uterinum, ligaments utéro-sacrés gauche et droit) ;
- 2) espace sous-péritonéal antérieur profond (ligaments ronds gauche et droit, vessie) ;
- 3) espace sous-péritonéal latéral (paramètres, uretères gauche et droit) ;
- 4) segment moyen (utérus, trompes, ovaires) ;
- 5) segment superficiel (poche utérovésicale, poche de Douglas, grands ligaments gauche et droit) ; ainsi que les adhérences.

Outre le nombre de localisations anatomiques touchées par les lésions, les radiologues utiliseront la classification d'ENZIAN (19) basée sur l'IRM, qui divise le rétropéritoine en 3 compartiments :

- A/ la cloison recto-vaginale et le vagin ;
- B/ les ligaments utéro-sacrés et les parois pelviennes ;
- C/ le rectum et le côlon sigmoïde.

Trois degrés de sévérité sont décrits pour chaque compartiment :

- Grade 1) invasion < 1 cm ;
- Grade 2) invasion 1-3 cm ;
- Grade 3) invasion > 3 cm.

La distance anogénitale (utilisée comme marqueur de l'exposition périnatale aux POPs (20)) mesurée par IRM, le type de la maladie, et le diamètre des éventuels endométriomes seront également notés.

Ce codage sera effectué durant la même période que celle des prélèvements sanguins. En effet, les participantes auront un unique rendez-vous au Centre de l'Endométriose à l'Hôpital Paris Saint Joseph où elles apporteront leur CD-ROM d'IRM, en plus d'effectuer un prélèvement sanguin. La secrétaire du centre téléchargera les images d'IRM sur le système d'archivage numérique sécurisé interne du Centre de l'endométriose à l'Hôpital Paris Saint Joseph pour les images médicales (PACS, *Picture Archiving and Communication System*).

Le calendrier ci-dessous est un extrait du calendrier global de l'étude, focalisé uniquement sur les tâches qui permettent d'obtenir les données sur le niveau de sévérité anatomique par imagerie.

Calendrier - obtention des données sur le niveau de sévérité anatomique																					
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18	M19	M20	M21	M22
Prélèvements sanguins à l'Hôpital Paris Saint Joseph (équipe 3)																					
Relecture des IRM (équipe 3)																					

### 3.2.5. Critère d'évaluation secondaire 3

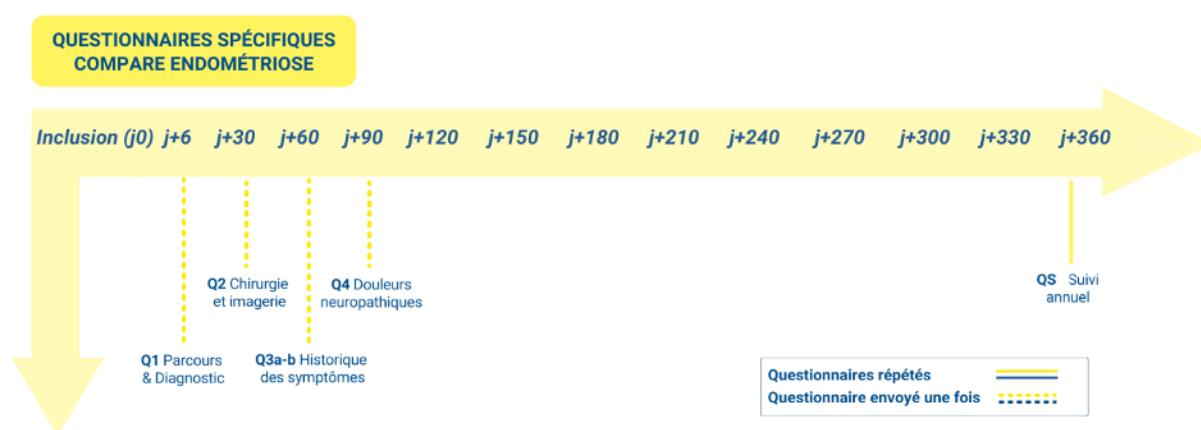
Le niveau de sévérité de l'endométriose est défini également par le niveau de sévérité des symptômes douloureux.

### 3.2.6. Mesure du critère d'évaluation secondaire 3

Les questionnaires remplis par les participantes de ComPaRe-Endométriose au cours de leur suivi comprennent également un questionnaire de suivi annuel (Qs), qui recueille des données détaillées sur le **niveau de sévérité de différents types de douleurs** (dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies douleur abdominale et autres symptômes) au cours des 3 mois précédents, mesuré par une **échelle numérique** (*numeric-rating scale*, NRS : échelle de douleur allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable)); deux questionnaires sur les **antécédents de douleurs au cours de la vie** (Q3a et Q3b) dans lesquels les patientes signalent l'intensité de leurs pires niveaux de douleurs par

NRS dans différentes tranches d'âge ( $\leq 15$ , 16-20, 21-30, 31-40,  $\geq 41$  ans), et un questionnaire sur les **douleurs neuropathiques** (Q4) qui permet d'évaluer la présence d'une composante neuropathique de la douleur (score painDETECT $\geq 19$ ) et l'intensité de celle-ci le cas échéant (score painDETECT de 19 à 38).

Ces questionnaires sont déjà en ligne sur la plateforme de ComPaRe. Une fois inscrites dans la cohorte, les participantes reçoivent successivement ces questionnaires, comme indiqué dans la figure ci-dessous.



## 4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

### 4.1. Type de recherche

Il s'agit d'une recherche impliquant la personne humaine de catégorie 2 à risques et contraintes minimales (RIPH2), hors produit de santé, nationale, et monocentrique (à l'Hôpital Paris Saint Joseph).

Cette recherche est transversale et réalisée au sein d'une cohorte de patientes atteintes d'endométriose.

### 4.2. Méthodologie de la recherche

Il s'agit d'une recherche non randomisée, en ouvert et non contrôlée.

Il s'agit d'une recherche impliquant **5 équipes**. En préambule, il est important de les présenter.

Équipes	Poste	Rôle et responsabilité dans le projet	Durée d'implication dans le projet (mois)
<b>Équipe 1</b> <b>Équipe scientifique de recherche</b> "Exposome et Hérité" CESP Inserm U1018 (ComPaRe-Endométriose)	Chercheurs titulaires	<b>Responsable scientifique</b> Coordination du projet ; supervision de la gestion du projet, du nettoyage des données, des analyses, de la préparation des manuscrits et de la communication	24
	Chercheur(s) post-doctoral	Analyses statistiques, interprétation des données, et rédaction des articles scientifiques	18
	Biostatisticien(s)	Analyses statistiques	18
<b>Équipe 2</b>	Chercheur(s) titulaire(s)	Supervision de l'inclusion des participantes et de la collecte des données, interprétation des résultats	5

<b>Inclusion/recrutement</b> METHODS CRESS Inserm UMR1153 (ComPaRe)	Ingénieur(s) d'études	Contact avec les participants, campagnes d'e-mailing, mise en place des questionnaires sur la plateforme en ligne, suivi de la collecte des données, contrôle de la qualité des données, gestion des données.	12
<b>Équipe 3 centre investigateur</b> Hôpital Paris Saint Joseph	Sage-femme	<b>Investigatrice principale</b> Coordination du parcours des participantes à l'Hôpital Paris Saint Joseph, information des participantes et recueil de consentement, interprétation des résultats	5
	Infirmier	Information des participantes et recueil de consentement Prélèvements sanguins	
	Radiologues	Relecture des IRM Interprétation des résultats	5
	Chirurgien gynécologue	Interprétation des résultats	2
	Secrétaire	Prise de rendez-vous, orientation des participantes et téléchargement des IRM	10
<b>Équipe 4</b> CRB du CEPH	Responsable du CRB du CEPH	Supervision, coordination et suivi des activités relatives au projet	9
	Ingénieurs d'études	Réception, aliquotage, stockage, mise à disposition	9
	Assistants ingénieurs	Réception, aliquotage, stockage, mise à disposition	9
<b>Équipe 5</b> LABERCA	Chercheur(s)	Supervision des analyses chimiques Analyse et interprétation des résultats	9
	Responsable scientifique santé	Supervision des analyses chimiques Interprétation des résultats	9
	Responsable Unité Contaminants	Supervision des analyses chimiques Interprétation des résultats	1
	Technicien(s)	Analyses chimiques	24

### **Équipe 2 - METHODS CRESS - Inserm UMR1153 (ComPaRe AP-HP)**

L'équipe 2 est gestionnaire de [ComPaRe](#) (la Communauté de Patients pour la Recherche), une « e-cohorte » sur les maladies chroniques, lancée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) en 2017 et coordonnée par le Pr Philippe Ravaud, Directeur du Centre d'Épidémiologie Clinique Hôpital Hôtel-Dieu (AP-HP) et le Dr Viet-Thi Tran, médecin épidémiologiste et co-fondateur. L'étude, définie comme un entrepôt de données de santé, vise à inclure 100 000 patients majeurs et à les suivre pendant 10 ans. À ce jour, environ 60 000 patients atteints de maladies chroniques sont inscrits dans la e-cohorte sur le site internet compare.aphp.fr. Cette recherche a reçu une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), N°916397 en date du 25/11/2016.

#### Explications supplémentaires sur le fonctionnement de ComPaRe :

ComPaRe est une plateforme de recherche participative et collaborative permettant à des équipes de recherche publique de répondre à de multiples questions scientifiques en utilisant des données déjà collectées ou en organisant la collecte de nouvelles données.

Au sein de ComPaRe, 14 sous-cohortes sont actuellement gérées par des chercheurs du domaine public extérieur à ComPaRe : ComPaRe-Asthme, ComPaRe-BPCO, ComPaRe-Covid Long, ComPaRe-Diabète, ComPaRe-Endométriose, ComPaRe-Hypertension Artérielle, ComPaRe-Hypoparathyroïdie, ComPaRe- Lomalgie Chronique, ComPaRe-Maladie de Verneuil, ComPaRe-Maladies Rénales, ComPaRe- Neurofibromatose, ComPaRe-Syndrome de Marfan, ComPaRe-Vascularites et ComPaRe-Vitiligo.

L'équipe qui coordonne le projet ComPaRe est dirigée par le Pr Philippe Ravaud (Centre d'Épidémiologie Clinique, Hôpital Hôtel-Dieu, AP-HP, Paris). Cette équipe travaille sur les maladies chroniques en général et sur la multimorbidité. Chaque sous-cohorte est dirigée par une équipe externe indépendante, experte de la maladie étudiée et a son propre programme scientifique sur cette maladie. Ainsi, la sous-cohorte ComPaRe-Endométriose est coordonnée par Dr Marina Kvaskoff dans l'équipe Inserm U1018 située à l'Hôpital Paul Brousse à Villejuif (**équipe 1** - "[Exposome et Hérité](#)") CESP - Inserm U1018).

**Missions de l'équipe 2 CRESS - Inserm UMR1153 (ComPaRe AP-HP)** : administrateurs de la plateforme ComPaRe (aussi appelés « équipe ComPaRe » ou « équipe de coordination et de recherche ComPaRe » - basée à l'Hôpital Hôtel-Dieu AP-HP, à Paris)

- Équipe à l'origine du projet ComPaRe ;
- Mène des recherches sur les maladies chroniques en général (ex : étude sur le COVID chez les malades chroniques...);
- Assure la gestion de plateforme (recueil et stockage des données, maintien informatique...);
- Liens avec les patients de la cohorte et les associations de patient.e.s partenaires ;
- Organise l'intégration des projets menées par d'autres équipes de chercheurs dans ComPaRe (ComPaRe-Endométriose, ComPaRe-Diabète, ComPaRe-Asthme...).

### **Équipe 1 - « Exposome et Hérité » du CESP, Inserm U1018 (ComPaRe-Endométriose)**

Marina Kvaskoff, Chargée de recherche Inserm, U1018 Équipe « Exposome et Hérité » du CESP dirige la sous-cohorte [ComPaRe-Endométriose](#), et préside le [comité scientifique](#) de cette sous-cohorte. Plus précisément, ComPaRe-Endométriose est une sous-cohorte nichée dans ComPaRe qui comprend les participantes ayant déclaré une endométriose et/ou une adénomyose.

Celle-ci a été lancée en novembre 2018 et compte aujourd'hui environ **13 000 participantes**. Celles-ci répondent régulièrement à des questionnaires en ligne :

- des questionnaires spécifiques sur leur maladie (endométriose et/ou adénomyose),
- et des questionnaires généraux communs à tous les participants de ComPaRe quelle que soit leur maladie chronique.

**Missions de l'équipe 1 en lien avec la plateforme ComPaRe** : équipe ComPaRe-Endométriose (aussi équipe «Exposome et Hérité » CESP, Inserm U1018, Hôpital Paul Brousse, Villejuif)

- Mène des recherches sur l'endométriose et l'adénomyose :
  - o Création de nouveaux projets de recherche (protocole de recherche envoyé à l'équipe ComPaRe) ;
  - o Élaboration de questionnaires spécifiques sur ces maladies ;
  - o Analyses statistiques à partir de données pseudonymisées envoyées par l'équipe ComPaRe (aucun lien avec les participantes et des données nominatives) ;
  - o Rédaction d'articles scientifiques.

### **Équipe 3 : Hôpital Paris-Saint Joseph**

L'Hôpital Paris Saint Joseph est un centre de référence pluridisciplinaire de l'endométriose intégré dans un réseau national d'experts médicaux libéraux et hospitaliers en endométriose (RESENDO), qui a servi de modèle de base pour la standardisation de la prise en charge de l'endométriose par le Ministère de la Santé.

Le Dr Erick Petit est Radiologue, Responsable du Centre de l'Endométriose, Président de RESENDO, et spécialiste national du diagnostic de l'endométriose par imagerie (IRM et échographie endovaginale). Son équipe de radiologues spécialisés voit ~6000 patientes atteintes d'endométriose par an. L'équipe 3 impliquera plusieurs radiologues spécialistes de la maladie de l'hôpital, un chirurgien gynécologue, une sage-femme, un(e) infirmier(e) et un(e) secrétaire.



#### **Équipe 4 : le CRB du CEPH**



FONDATION JEAN DAUSSET

Centre d'Étude du Polymorphisme Humain  
Human Polymorphism Study Center

Le Centre de Ressources Biologiques de la fondation Jean Dausset-CEPH (Centre d'Étude du Polymorphisme Humain) (CRB du CEPH) est un CRB à haut débit qui reçoit des échantillons humains pour les traiter, les stocker et les distribuer dans le cadre de programmes de recherche. Le volume d'activité du CRB nécessite une expertise technologique

approfondie avec des niveaux élevés de standardisation.

Le CRB du CEPH est devenu, le 13 mars 2020, le 1er CRB français et européen certifié ISO20387 : 2018 (Biotechnologie - « Biobanking » - Exigences générales relatives au « biobanking ») pour ses activités de collecte, réception, traitement, conservation, mise à disposition de ressources biologiques d'origine humaine en collaboration ou en prestation (numéro de certificat 200375/1366F). Le CRB a simultanément obtenu le renouvellement de sa certification ISO 9001 : 2015 (Systèmes de Management de la Qualité - Exigences) (excepté les chapitres 8.3 concernant la conception et développement de produits et services) (numéro de certificat 170375/1366F).

La Dr Hélène Blanché est responsable du CRB depuis 2007. Elle a organisé le CRB du CEPH pour permettre le haut débit et l'implication de celui-ci dans de larges projets européens comme MyPeBS (My Personal Brest Screening). Elle est responsable de l'organisation de la Biobanque Cohortes Françaises BioCF qui regroupera au CRB du CEPH les échantillons des grandes cohortes nationales épidémiologiques CONSTANCES, E3N-Génération, ELFE, EIPAGE2 et GAZEL.

#### **Équipe 5 : LABERCA**



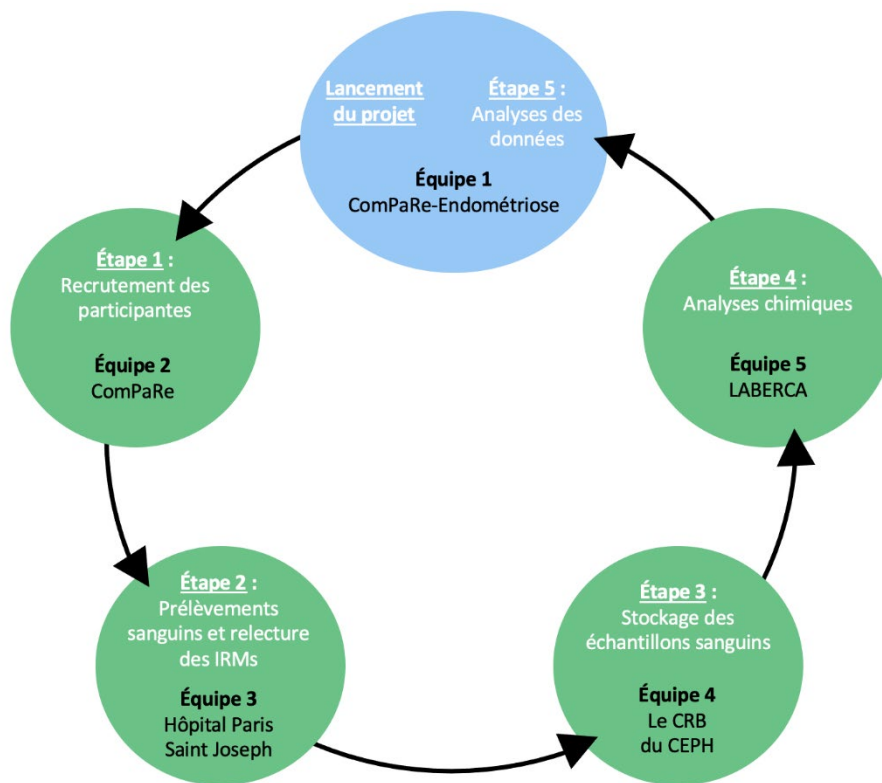
Le LABERCA (LABoratoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments) est un laboratoire reconnu et expérimenté dans les études de biosurveillance à grande échelle et dans l'identification des polluants environnementaux dans les aliments et les matrices biologiques à des

niveaux ultra-traces. Sa plateforme analytique est large et polyvalente et représente l'une des mieux équipées à l'échelle européenne.

Au sein du LABERCA, le Dr German Cano-Sancho est un chercheur scientifique titulaire INRAE possédant une solide expertise dans l'application d'approches intégratives pour identifier les associations entre les mélanges chimiques et les risques pour la santé, avec un intérêt particulier pour le lien entre l'exposition aux POPs et le risque d'endométriose. Ces dernières années, il a publié plusieurs revues systématiques sur les liens entre les POPs et l'endométriose dans des études épidémiologiques et expérimentales. Il est le responsable de deux projets visant à mettre en place une nouvelle approche méthodologique pour intégrer les POPs, la métabolomique et les profils de biomarqueurs inflammatoires afin de comprendre les associations entre les POPs et l'endométriose dans une étude clinique (EndoxOmics-b) et dans la cohorte en population E3N (EndoxOmics).

Le Dr Jean-Philippe Antignac, responsable scientifique "Santé" du LABERCA, possède une vaste expérience dans le développement et l'application de méthodes innovantes basées sur la spectrométrie de masse, ciblées et non ciblées, pour l'identification de polluants environnementaux dans les matrices biologiques. Il est responsable d'une étude préliminaire sur l'association entre les POPs et l'endométriose en France (ENDOTOX). L'équipe 5 impliquera également le Dr Philippe Marchand, responsable de l'unité d'analyse des contaminants du LABERCA.

**Le projet de recherche POPENDO se déroulera en 5 grandes étapes :**



**Lorsque les autorisations nécessaires auront été délivrées, l'équipe 1 (ComPaRe-Endométriose, Inserm) lancera le projet :**

**Étape 1 : Recrutement des participantes par l'équipe 2 (ComPaRe)**

**Invitation à participer** - Parmi les participantes de ComPaRe, plus de 3500 femmes correspondaient à certains critères d'admissibilité de la recherche POPENDO en septembre 2022, et ce nombre a continué d'augmenter depuis. L'objectif de recrutement est de 650 femmes pour le projet POPENDO. À partir du pool de participantes éligibles, plusieurs tirages au sort seront effectués afin d'envoyer des invitations en plusieurs envois, et ce, jusqu'à ce que l'objectif de recrutement soit atteint. Dans l'invitation, les participantes seront informées qu'elles sont éligibles pour participer à ce projet si elles correspondent au critère « avoir une IRM ayant permis le diagnostic d'endométriose au cours des 5 dernières années », critère qui ne peut être déterminé à partir des données ComPaRe existantes). Afin d'atteindre l'objectif de recrutement, une stratégie de recrutement sera mise en place via une communication ciblée sur les réseaux sociaux, visant à encourager la participation à l'étude.

L'équipe ComPaRe (**équipe 2**) est gestionnaire de la plateforme informatique de la e-cohorte. Un ingénieur d'étude de l'équipe ComPaRe sera chargé de réaliser ces échantillons aléatoires puis d'inviter les participantes par email en expliquant le projet de recherche POPENDO (**mail 1**). Une relance de cet e-mail d'invitation sera faite 15 jours après le premier envoi. Ce mail 1 visera à informer les potentielles participantes de manière complète et compréhensible sur les objectifs de la recherche, les procédures, la durée, les risques potentiels, les bénéfices attendus, les mesures de confidentialité et tout autre aspect important lié à l'étude. La plateforme ComPaRe permet de réaliser facilement et simplement des envois emails à des participantes ciblées. Seule cette équipe est habilitée à réaliser cet envoi ; l'équipe ComPaRe-Endométriose (**équipe 1**) n'a pas accès à la plateforme et n'est pas autorisée à recevoir des informations nominatives (adresse mail, nom et prénom des participantes). Les participantes intéressées par le projet de recherche seront invitées à cocher oui (case à cocher) dans le cadre du mail 1 envoyé autorisant ainsi l'**équipe 2** à communiquer leurs coordonnées ainsi qu'un code pour pseudonymiser leurs données (identifiant POPENDO) à l'équipe chargée de recueillir les consentements (**équipe 3** - Hôpital Paris St Joseph). L'équipe ComPaRe (**équipe 2**) enverra un 2<sup>ème</sup> email aux participantes ayant signé le formulaire RGPD pour leur fournir plus de détails sur

l'organisation du projet (**voir mail 2**). L'équipe ComPaRe créera un code identifiant POPENDO, spécifique à la recherche, pour toutes les participantes ayant signé le formulaire RGPD.

**Campagnes d'invitation** - Ces participantes seront par la suite contactées par téléphone par le secrétariat du Centre de l'Endométriose de l'Hôpital Paris Saint Joseph pour convenir d'un rendez-vous pour venir sur place donner leur consentement pour participer à la recherche. La sage-femme investigatrice principale de cette recherche sera sur place pour informer les participantes sur la recherche, donner tous les renseignements nécessaires et répondre à leurs questions, et recueillir leurs consentements). Lors de ce RDV, une fois le consentement signé, un prélèvement sanguin sera réalisé pour chaque participante, et celle-ci devra remettre son CD-ROM d'IRM afin que le secrétariat en fasse une copie. Afin de réduire le risque de RDV non honoré, il est important que le rendez-vous soit relativement proche du moment où l'invitation a été envoyée. En effet, l'étape 2 à L'Hôpital Paris Saint Joseph est étalée sur une période 9 mois. La phase de recrutement des participantes par l'équipe ComPaRe (**équipe 2**) se fera donc en plusieurs envois de mails d'invitation :

- 1<sup>er</sup> envoi à M1 pour recruter 250 participantes
- 2<sup>ème</sup> envoi à M4 pour recruter 200 participantes
- 3<sup>ème</sup> envoi à M7 pour recruter 200 participantes

**Transmission des données** - Après chaque phase de recrutement (à M1, M4 et M7), l'Hôpital Paris Saint Joseph (**équipe 3**) recevra les données des participantes par l'équipe ComPaRe (**équipe 2**), transmises à l'aide de l'outil DISPOSE de l'AP-HP qui permet un envoi sécurisé des données. Ces données contiendront le nom, prénom, numéro de téléphone et code identifiant POPENDO des participantes. L'Hôpital Paris Saint Joseph pourra alors organiser les RDVs en appelant les participantes.

Le calendrier décrit la période de recrutement des participantes (**équipe 2**) et l'organisation des RDVs pour les prélèvements sanguins et la copie des IRMs (**équipe 3**).

	Calendrier – Recrutement des participantes, organisation des RDVs, prélèvements sanguins et copie des IRMs									
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Reclutement participantes (équipe 2)	Envoi mail 1 et relance à +15 jours	Envoi mail 2 et envoi des données* à équipe 3		Envoi mail 1 et relance à +15 jours	Envoi mail 2 et envoi des données* à équipe 3		Envoi mail 1 et relance à +15 jours	Envoi mail 2 et envoi des données* à équipe 3		
Prise de RDV (équipe 3)		Prise de RDV pour les 3 mois suivants			Prise de RDV pour les 3 mois suivants			Prise de RDV pour les 3 mois suivants		
Prélèvements sanguins et copie des IRMs (équipe 3)										+ 1,5 mois (congés et aléas)

\* Nom, prénom, numéro de téléphone et code identifiant POPENDO des participantes

## **Étape 2 : Prélèvements sanguins et relecture d'IRM par l'équipe 3 (Hôpital Paris Saint Joseph)**

**Prise de RDV** - Les numéro de téléphone, nom et prénom des participantes serviront à organiser les RDVs par le secrétariat du Centre de l'endométriiose de l'Hôpital Paris Saint Joseph. Les mois M2, M5 et M8 seront dédiés à l'organisation de ces RDVs. Le secrétariat donnera toutes les indications nécessaires pour le RDV : prévoir un temps d'environ 1h pour le RDV, prévoir d'apporter le CD-ROM d'IRM pour effectuer une copie, indication du lieu de RDV, et non-nécessité d'être à jeun pour la prise de sang. Avant le RDV, le secrétariat préparera les étiquettes qui seront à coller sur les 3 tubes du prélèvement sanguin, c'est-à-dire des étiquettes avec un code barre et le code identifiant POPENDO (aucune donnée nominative ne sera présente sur ces étiquettes). Le fichier envoyé par l'équipe 2 contenant les données des participantes (nom, prénom, n° de téléphone et code identifiant POPENDO) sera conservé par le secrétariat ; il sera conservé durant la période d'inclusion jusqu'au dernier prélèvement effectué puis sera détruit.

**Recueil du consentement** - Le jour du RDV, la participante sera accueillie par le secrétariat du Centre de l'endométriiose et reçue par une sage-femme (Mme Frédérique Perrotte) ou une infirmière du centre de l'endométriiose, expertes de l'endométriiose et impliquées dans le projet POPENDO. Ces professionnelles de santé remettront à la participante la notice d'information et le formulaire de consentement écrit résumant toutes les informations importantes concernant la recherche. La participante prendra le temps de lire attentivement le document et de poser toutes les questions qu'elle

souhaite pour bien comprendre le projet de recherche. Le consentement sera donné de manière éclairée, volontaire et sans aucune contrainte ni pression. La participante sera libre de refuser de signer le formulaire de consentement et de refuser de participer au projet sans subir de conséquences négatives. Pour rappel, tous les participants de ComPaRe sont majeurs (plus de 18 ans) - les participantes de POPENDO seront donc toutes majeures. Les participantes ayant donné leur consentement seront officiellement incluses dans la recherche POPENDO.

**Prélèvement sanguin** - Une fois le formulaire de consentement signé, la sage-femme ou l'infirmière du Centre réalisera le prélèvement sanguin de la participante (recueil de 24mL de sang réparti en 3 tubes secs avec gel de 8mL) puis collera les étiquettes avec l'identifiant POPENDO (suivi d'un chiffre pour identifier chaque tube et garantir la traçabilité ultérieure des échantillons) sur les tubes ; aucune donnée nominative ne sera présente sur les tubes. Avant d'être déposés au laboratoire, les tubes seront conservés à température ambiante et peuvent l'être durant environ 4-5h.

**Relecture d'IRM** - Une fois le formulaire de consentement signé, la participante remettra son CD-ROM d'IRM au secrétariat (IRM déjà réalisée). La personne du secrétariat téléchargera les images de l'IRM sur le système interne de l'Hôpital Paris Saint Joseph d'archivage numérique sécurisé pour les images médicales (PACS) et remettra le CD-ROM à la participante. Les images de la participante seront stockées dans un fichier, le nom du fichier de chaque participante sera son code identifiant dans la recherche POPENDO.

Les radiologues impliqués dans le projet auront accès à ces fichiers et pourront coder une nouvelle base de données spécifique recherche en analysant les images d'IRM. Cette nouvelle base de données ne contiendra aucune information identifiante. Tout élément permettant une identification qu'elle soit directe ou indirecte des participantes sera masqué. Les analyses d'images d'IRM de chaque participante à la recherche seront identifiées par son code participant POPENDO. Une fois que la base de données spécifique recherche sera finalisée, soit environ à M19, celle-ci sera envoyée de manière sécurisée via l'outil BlueFiles à l'équipe ComPaRe-Endométriose (**équipe 1**), responsable des analyses statistiques.

**Remise de goodies** - Le secrétariat remettra à chaque participante un sac de goodies ComPaRe-Endométriose afin de les remercier de leur participation à cette recherche. Les goodies contenus dans le sac seront d'une valeur d'environ 10 euros et contiendront notamment un en-cas post prélèvement sanguin (bien que le prélèvement ne soit pas à jeun).

### **Étape 3 :**

Les échantillons sanguins conservés au Centre de l'endométriose de l'Hôpital Paris Saint Joseph seront récupérés quotidiennement par un transporteur et livrés au CRB du CEPH. Ils seront centrifugés par le CRB du CEPH. Les 3 tubes de 8 mL de sang donneront chacun environ 4mL de sérum, soit 12mL de sérum en tout. Ce sérum sera aliquoté dans 24 tubes de 0,5ml et conservés au CRB DU CEPH à -80°C. Les échantillons seront enregistrés dans la base de données Biobase. Parmi les 24 aliquotes, 16 seront réservés dans des boîtes dédiées et envoyés en 2 fois au LABERCA à Nantes (**équipe 5**) chargé de l'analyse chimique. Le sérum restant (8 aliquotes) sera conservé pour une utilisation future pendant toute la durée du projet.

### **Étape 4 : Analyse chimique par l'équipe 5 (LABERCA)**

L'**équipe 5** recevra en 2 fois les échantillons de sérum envoyés par le CRB du CEPH. Un premier envoi aura lieu à mi-parcours des prélèvements (c'est à dire lorsque la moitié des participantes auront réalisé leur prise de sang), puis un deuxième à la fin des prélèvements. Les tubes contiendront des étiquettes avec le code identifiant POPENDO mais également un code barre pour faciliter la gestion de ces tubes par le LABERCA.

Ces échantillons seront analysés à l'aide de la méthode de dilution isotopique. Au total, 35 substances seront analysées (cf. Tableau 1). Les analyses seront réalisées par 2 techniciens recrutés. L'analyse des produits chimiques organochlorés sera basée sur une extraction lipido-lipidique, puis les extraits seront reconstitués dans l'hexane pour un nettoyage ultérieur de l'échantillon. La chromatographie par perméation de gel sera utilisée pour isoler les produits chimiques, tandis que 3 étapes de purification utilisant successivement des colonnes de silice acide, de florisol et de célite/carbone seront appliquées.

Les mesures de PCB, POC et BFR seront réalisées par chromatographie en phase gazeuse (Agilent 7890A) couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution (GC-HRMS) sur des instruments du secteur électromagnétique (JEOL MS 700D ou 800D), fonctionnant à une résolution de 10 000 et dans le mode d'acquisition de surveillance d'ions simples (SIM). Dans le cas des PFAS, la méthodologie comprendra une digestion alcaline préliminaire suivie d'une purification par extraction en phase solide en deux étapes à l'aide de cartouches polymères Oasis HLB et de carbone graphité (ENVI-Carb), avant la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). La teneur en lipides des échantillons de sérum sera déterminée à l'aide d'une approche enzymatique (Diasys, Respons 920) permettant le dosage des phospholipides, des triglycérides, du cholestérol total et du cholestérol libre. La teneur en lipides sériques sera ensuite calculée sur la base de l'équation d'Akins (21).

Les procédures d'AQ/CQ (Analyse Qualité/Contrôle Qualité) comprendront une analyse systématique des échantillons témoin (blancs, n=3) et positifs (matériel de référence standard, n=1) dans chaque lot d'échantillons analysés. Toutes ces méthodes ont été entièrement validées selon les critères européens en vigueur dans le domaine du contrôle régulier des denrées alimentaires d'origine animale et accréditées selon la norme ISO 17025. De plus, plusieurs essais inter-laboratoires ont été effectués au niveau national et international qui ont confirmé la robustesse et la précision de la méthode. Les récupérations se situent entre 80 et 120% et l'incertitude étendue de la méthode était inférieure à 20%. Aucun risque majeur n'est prévu dans cette tâche.

### **Étape 5 : Analyses statistiques par l'équipe 1 (Inserm, ComPaRe-Endométrieuse)**

Les analyses statistiques, réalisées par l'**équipe 1** (Inserm, ComPaRe-Endométrieuse), viseront à explorer l'influence de chaque POP sur la sévérité de l'endométrieuse séparément et l'éventuel effet cocktail de l'exposition à des mélanges de POPs. Le biostatisticien recruté dans l'équipe 1 réalisera les analyses sous la supervision de chercheurs experts du sujet.

Pour rappel, dans ces analyses, 3 définitions de la sévérité seront utilisées :

- a)** le stade et le type d'endométrieuse (objectif principal) ;
- b)** le niveau de sévérité anatomique (objectif secondaire) ;
- c)** la sévérité de plusieurs types de symptômes douloureux (dysménorrhées, douleurs abdominales, dyspareunies, dyschézies, dysuries, douleurs neuropathiques) au cours de la vie (objectif secondaire).

Les mesures de la sévérité **a)** et **c)** de l'endométrieuse sont réalisées par questionnaire au sein de la e-cohorte ComPaRe. Les questionnaires concernés sont :

**Q1** - un questionnaire sur le parcours médical jusqu'au diagnostic qui collecte des données sur le **stade** et le **type** de la maladie auto-déclarés ;

**Qs** - un questionnaire de suivi annuel qui recueille des données détaillées sur le niveau de sévérité des différents types de **douleurs** (dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies douleur abdominale, autres symptômes) au cours des 3 mois précédents, mesuré par une échelle numérique ;

**Q3a et Q3b** - deux questionnaires sur les **antécédents de douleurs** dans lesquels les patientes signalent l'intensité de leurs douleurs dans différentes tranches d'âge ( $\leq 15$ , 16-20, 21-30, 31-40,  $\geq 41$  ans),

**Q4** - un questionnaire sur les douleurs neuropathiques utilisant l'échelle painDETECT.

Les analyses statistiques effectuées utiliseront des modèles de régression logistique, avec des ajustements prévus sur des variables pouvant potentiellement influencer la sévérité de l'endométrieuse :

- Des facteurs socioéconomiques (niveau d'études, situation vis-à-vis de l'emploi, situation financière perçue) issus du questionnaire d'inclusion dont certaines données sont mises à jour annuellement (niveau d'études et situation vis-à-vis de l'emploi) et du questionnaire niveau de vie.
- Des aspects liés au mode de vie (tabagisme, consommation d'alcool, indice de masse corporelle (IMC), qualité du sommeil, activité physique) issus des questionnaires suivants : un questionnaire d'inclusion dont certaines données sont mises à jour annuellement (tabagisme, consommation d'alcool, IMC), PSQI et IPAQ.
- Des facteurs reproductifs issus du questionnaire général santé des femmes
- Des antécédents médicaux (comorbidités, retard de diagnostic, parcours médical jusqu'au diagnostic, antécédents d'interventions chirurgicales pour l'endométrieuse) issus de la rubrique « dossier de santé » de ComPaRe (comorbidités) et du questionnaire spécifique endométrieuse Q1.

L'équipe 2 (ComPaRe) enverra à l'équipe 1 (ComPaRe-Endométriose) les données des 650 participantes de POPENDO provenant de ces questionnaires en un seul envoi via DISPOSE, un outil sécurisé de l'AP-HP. Ces données seront envoyées lorsque les prélèvements de ces participantes seront effectués. Pour chaque participante, les données recueillies par ces questionnaires seront pseudonymisées à l'envoi par les codes participants POPENDO.

Les mesures de la sévérité de l'endométriose seront réalisées par les radiologues de l'équipe 3 (relecture d'IRMs). L'équipe 3 (Hôpital Paris Saint Joseph) enverra à l'équipe 1 (ComPaRe-Endométriose) ces données pseudonymisées par les codes participants POPENDO via un envoi unique et sécurisé de l'Hôpital (BlueFiles) à la fin de la relecture des IRMs. Une fois les données réceptionnées, le biostatisticien en charge des analyses (équipe 1) pourra effectuer le data management et les analyses descriptives de ces données.

Enfin, l'équipe 5 (LABERCA) enverra les résultats des taux sériques à l'équipe 1 (Inserm, ComPaRe-Endométriose). L'envoi de ces données se fera par le service de transfert sécurisé Filesender de Renater en un seul envoi à la fin des analyses. Ces données ne seront pas nominatives, elles contiendront les codes participants POPENDO. À partir de la réception de ces données, le biostatisticien pourra débuter les analyses sur les POPs pour répondre aux objectifs de l'étude.

### 4.3. Calendrier prévisionnel de la recherche

Après l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires à ce projet de recherche, une période de recrutement débutera pour une durée d'environ 8 mois. Cette période de recrutement consistera à proposer aux participantes de ComPaRe-Endométriose de rejoindre le projet ; à ce stade les participantes ne seront pas incluses dans la recherche. La période d'inclusion débutera à la date de signature du premier consentement pour une durée de 7,5 mois + 1,5 mois pour prévoir d'éventuels aléas et les congés du personnel dédié à la recherche (soit une période de 9 mois au total).

Calendrier prévisionnel de la recherche															
	Année 1												Année 2	Année 3	Année 4
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M12-M24	M24-M36	M36-M45
Prélèvements sanguins et relecture d'IRMs (équipe 3)								+ 1,5 mois (congés et aléas)							
Envoi des données d'IRMs à l'équipe 1 (équipe 3)															
Analyses chimiques (équipe 5)				1 <sup>er</sup> envoi des échantillons				2 <sup>ème</sup> envoi des échantillons							
Envoi des données sur les taux sériques de POPs à l'équipe 1 (équipe 5)															
Envoi des données issues des questionnaires à l'équipe 1 (équipe 2)															
Data management et statistiques descriptives (équipe 1)															
Analyses statistiques des POPs (équipe 1)															

La durée de participation des femmes à la recherche (de l'inclusion à la dernière visite pour un même participant) est estimée à 1h, ce qui correspond au temps du RDV à l'Hôpital Paris Saint Joseph. Le processus complet, depuis la réception du premier email d'invitation pour rejoindre le projet de recherche jusqu'à la fin de la participation, ne devrait pas excéder 5 mois.

La durée de la recherche (de la période de la première inclusion à la fin des analyses statistiques) sera de 3 ans et 9 mois. L'équipe 1 (Inserm, ComPaRe Endométriose) prévoit une période de 3 ans pour mener à bien les multiples analyses prévues à partir de ces données, rédiger les articles scientifiques et les publier.

- Durée de recrutement = 8 mois
- Durée des inclusions = 9 mois

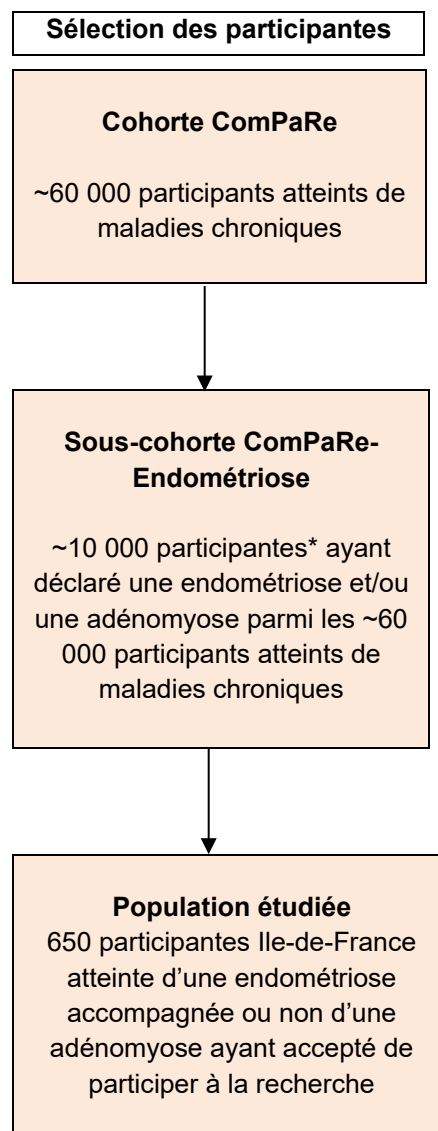
- Durée de participation du participant : 1 heure
- Durée totale de la recherche : 3 ans et 9 mois

Les participantes peuvent participer simultanément à d'autres recherches.

## 5. DESCRIPTION DE LA POPULATION

### 5.1. Populations étudiées

La population étudiée sera un groupe de femmes volontaires ayant déclaré être atteintes d'une endométriose. La taille du groupe sera un échantillon aléatoire de 650 femmes parmi les ~10 000 participantes incluses dans la sous- cohorte ComPaRe-Endométriose.



\* La plateforme est toujours ouverte à de nouvelles inscriptions et donc ce chiffre est susceptible d'augmenter.

## 5.2. Critères d'inclusion

La population des 650 femmes pour notre recherche sera composée de participantes de ComPaRe respectant les critères d'inclusion suivants :

- Ayant déclaré dans ComPaRe être atteinte d'une endométriose accompagnée ou non d'une adénomyose ;
- Habitant en Ile-de-France (soit les départements 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94 ou 95) ;
- Ayant donné un consentement électronique indiquant : « J'accepte, en cochant cette case, d'être sollicité(e) pour des recherches extérieures à ComPaRe » ;

Ce critère est recueilli au moment de l'inscription à ComPaRe, lors du recueil des consentements. Les participantes peuvent à tout moment retirer ce consentement sur leur compte personnel en ligne sécurisé sur la plateforme ComPaRe.

- Âgée de  $\leq 45$  ans pour éviter d'inclure les femmes en préménopause ou ménopause ;
- Étant en possession d'images d'IRM ayant permis le diagnostic de leur endométriose (CD-ROM) datant de 5 ans au maximum ;
- Affiliation à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

La sélection sera effectuée par les administrateurs de ComPaRe. Tous les participants de ComPaRe ont au minimum 18 ans donc les participantes de notre recherche seront toutes des personnes majeures.

Dans l'invitation par mail (**voir mail 1**), il sera demandé aux participantes d'être en possession des images d'IRM ayant permis le diagnostic de leur endométriose (CD-ROM) datant de 5 ans au maximum. Cette condition sera nécessaire pour participer à la recherche.

## 5.3. Critères de non-inclusion

Les personnes présentant des contre-indications au prélèvement sanguin ne seront pas incluses dans cette recherche :

- **Anémie sévère connue**
- **Hémophilie/trouble de la coagulation/consommation d'un anticoagulant**

Les personnes porteuses d'un **VIH, VHB ou VHC** ne seront pas incluses dans cette étude en raison du risque d'AES (Accident d'Exposition au Sang).

Sur la base des facteurs qui peuvent perturber la dynamique des lipides et les polluants lipidiques, les personnes suivantes ne seront pas incluses :

- **Femmes enceintes et femmes allaitantes**
- **Personne souffrant d'une des maladies suivantes :**
  - o **Cancer**
  - o **Obésité morbide (IMC>40)**
  - o **Stéatohépatite non alcoolique (NASH)**

Enfin, toute personne sous sauvegarde de justice/tutelle/curatelle ne pourra pas participer à cette recherche.

## 5.4. Potentiel de recrutement

Plus de 3500 participantes ade ComPaRe-Endométriose correspondent aux critères d'inclusion (sans tenir compte de l'IRM datant de  $\leq 5$  ans).

Une précédente étude faisant appel à des participantes de ComPaRe atteintes d'endométriose/adénomyose a montré un **taux de participation d'environ 20%**. Nous prévoyons ce même taux de participation pour cette étude.

L'**équipe 2** (ComPaRe) enverra les mails d'invitation aux participantes de ComPaRe-Endométriose. Cette invitation se fera en 3 envois. Le 1<sup>er</sup> envoi visera à recruter 250 femmes, et les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> envois viseront à recruter 200 femmes.

Le 1<sup>er</sup> mail d'invitation sera envoyé à 1250 participantes (1250 x 20% = 250) tirées au sort parmi celles correspondant aux critères d'inclusion. Une relance de cet e-mail est prévue à +15 jours.

Le 2<sup>ème</sup> mail d'invitation sera envoyé à 1000 participantes (1000 x 20% = 200) tirées au sort parmi les participantes restantes et correspondant aux critères d'inclusion. Une relance de cet e-mail est aussi prévue à +15 jours.

Le 3<sup>ème</sup> mail d'invitation sera envoyé à 1000 participantes (1000 x 20% = 200) tirées au sort parmi celles restantes et correspondant aux critères d'inclusion. Une relance de cet e-mail est également prévue à +15 jours.

L'équipe ComPaRe peut communiquer par message sécurisé via la e-plateforme de ComPaRe ; ainsi l'équipe pourra répondre aux questions des femmes sur le projet. Cette étape vise à collecter l'accord des participantes pour partager leurs données RGPD à l'**équipe 3** (Hôpital Paris Saint Joseph). Il s'agit de la **période de recrutement** et non d'inclusion, mais un maximum d'informations seront données aux participantes dès ce stade (premières informations données dans le **mail 1**, plus de détails donnés dans le **mail 2** envoyés aux personnes intéressées par le projet).

En fonction du taux de retour des participantes suite aux premiers envois de mail, l'équipe ComPaRe pourra adapter le nombre de participantes sollicitées dans les envois 2 et/ou 3.

L'**équipe 1** (Inserm, ComPaRe-Endométriose) communiquera via les réseaux sociaux et des événements publics sur cette recherche afin d'encourager des participantes à s'inscrire à ComPaRe et à rejoindre ce projet spécifique.

## 6. REALISATION PRATIQUE DU PROTOCOLE

### 6.1. Recrutement et sélection

Les femmes sélectionnées recevront un mail explicatif de cette recherche, envoyé via la plateforme ComPaRe par les administrateurs de ComPaRe (**équipe 2**). Ce mail explicatif donnera aux femmes toutes les informations sur cette recherche : le cadre général et l'objectif, le cadre réglementaire, le déroulement de la recherche, la confidentialité et le traitement de leurs données personnelles (cf. **mail 1**). Par ailleurs, elles pourront contacter l'équipe ComPaRe à tout moment pour poser toutes leurs questions et avoir plus de renseignements.

### 6.2. Modalités d'information et d'accord de participation

#### 6.2.1. *Élaboration des documents d'information et formulaire de consentement*

Afin de garantir toute la transparence à l'égard des participants une attention particulière est portée par l'Inserm au contenu et aux modalités de l'élaboration des documents d'information et formulaire de recueil du consentement remis aux personnes sollicitées aux fins de participer à une recherche.

De manière générale, les documents d'information proposés aux participants tiennent compte de l'ensemble des recommandations et suggestions d'amélioration formulées par les différents CPP, la CNIL, le délégué à la protection des données (DPO) de l'Inserm et le comité d'évaluation éthique de l'Inserm.

Ce document comporte notamment des informations relatives à l'identité et aux coordonnées du promoteur/responsable du traitement des données, aux objectifs et aux modalités de mise en œuvre de la recherche, aux mentions prévues aux articles 13 et 14 du RGPD et aux conditions d'exercice des droits des participants ou de leurs représentants légaux à la recherche auprès de l'investigateur principal

ou de son représentant désigné (adresse de service, téléphone et mail). Ce document précise également : le caractère volontaire et facultatif de la recherche et l'absence de conséquence d'un refus d'y participer sur la prise en charge actuelle ou future, la possibilité de retirer à tout moment le consentement à la recherche sur simple information de l'investigateur principal ou de son représentant désigné, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice.

Les participants sont également informés qu'ils disposent d'un droit de ne pas participer dès la proposition initiale s'ils ne souhaitent pas participer à la recherche, puis d'un droit de retrait ultérieur.

Les personnes sont clairement informées qu'en cas de retrait de leur consentement, leurs données pourront être conservées dans l'hypothèse où leur suppression compromettrait gravement la réalisation des objectifs de la recherche.

De manière plus spécifique, l'Inserm est pleinement conscient que la collaboration des associations de malades à la recherche clinique est essentielle ; c'est pourquoi il sollicite leur expertise pour la relecture de chacun des documents d'information et formulaires de consentement des protocoles de recherche clinique dont il est promoteur via le Collège des relecteurs (composé de membres associatifs).

Dans ce cadre, le collège des relecteurs a relu les documents d'information qui accompagnent la présente recherche et formulé des recommandations dans un objectif d'amélioration du document.

### *6.2.2. Information et de recueil d'accord de participation des personnes sollicitées*

L'inclusion des participantes dans la recherche se fera au Centre de l'endométriose situé au sein de l'Hôpital Paris Saint Joseph, au 185 rue Raymond Losserand, 75014 Paris. Plus précisément, l'inclusion se fera par des professionnelles de santé du Centre de l'endométriose de l'hôpital situé sur ce site. Ces personnes sont des expertes de l'endométriose impliquées dans le projet POPENDO. Ces professionnelles de santé possèdent toutes les compétences pour réaliser les entretiens avec les participantes et vérifier les critères d'inclusion et de non-inclusion, informer les participantes sur le projet de recherche, remettre les documents nécessaires (document d'information détaillé et le formulaire de recueil de consentement) et répondre aux questions des participantes. L'information sur cette recherche et sur ses implications sera assurée oralement et de manière individuelle.

Concomitamment à l'information orale délivrée à la personne dont la participation à la recherche est sollicitée, le document d'information détaillé et le formulaire de recueil de consentement lui est remis. Le consentement sera recueilli au moment de cet entretien. Les informations qui seront communiquées lors de l'entretien auront déjà été transmises par mail aux participantes via le mail 1 et le mail 2 envoyés par l'**équipe 2** (ComPaRe). Dans le cadre de cette recherche, le consentement des personnes concernées sera recueilli par écrit via la signature des dites personnes. Le formulaire de consentement sera signé en deux exemplaires (un exemplaire pour le participant et un autre pour l'investigateur). Les exemplaires pour l'investigateur seront conservés au Centre de l'endométriose, dans le bureau de l'investigatrice principale.

Cette recherche ne prévoit pas l'inclusion de personnes mineures, ni de personnes ayant un ou des représentants légaux, sous tutelle ou curatelle.

### *6.2.3. Information et de recueil de consentement concernant la réutilisation des données à des fins de recherche ultérieure*

Afin de permettre la valorisation ultérieure des données dans le cadre d'autres projets de recherche, le consentement exprès des personnes concernées au principe de réutilisation de leurs données est recueilli.

## **6.3. Visites d'inclusion et de suivi**

Cette recherche donnera lieu à **une seule visite** par participante au sein du Centre de l'endométriose à l'Hôpital Paris Saint Joseph, au 185 rue Raymond Losserand, 75014 Paris. Cette visite correspondra à la visite d'inclusion, mais elle sera aussi la visite durant laquelle la participante remettra son CD-ROM d'IRM pour que le secrétariat du centre en fasse une copie, et elle fera une prise de sang. Cette prise

de sang est un acte pratiqué dans le cadre de cette recherche, il n'aurait pas été pratiqué sur la personne si elle n'avait pas participé à la recherche. La copie de l'IRM servira à la relecture de celle-ci par l'équipe de radiologues ; il s'agit de réutiliser un acte déjà pratiqué par la participante et d'utiliser les données issues de l'IRM.

Cette visite ne doit pas être considérée comme une consultation, ni une hospitalisation. Il s'agit d'abord d'un entretien qui vise à informer la participante de cette recherche, vérifier les critères d'inclusion et non inclusion relatifs à la recherche, puis recueillir son consentement. Ensuite, la participante effectuera un prélèvement de sang de 24 ml et remettra son CD-ROM d'IRM à la secrétaire du centre d'endométriose pour en faire une copie. Les données collectées à partir de ces actes seront : les taux sériques de POPs pour le prélèvement sanguin et les caractéristiques recueillies à partir de la relecture d'IRM (localisations, type et taille des lésions, présence d'adhérences, distance anogénitale). Ce rendez-vous sera individuel et durera en moyenne 1 heure. La relecture d'IRM n'aura pas lieu durant la visite de la participante mais sera réalisée en aval de ce RDV. Les données issues de cette relecture ne seront donc pas communiquées à la participante, c'est en ce sens qu'il ne s'agit pas d'une consultation - ce RDV ne fait pas partie de la prise en charge médicale de la participante.

#### **6.4. Visite de sortie prématurée de la recherche**

Non applicable

#### **6.5. Arrêt de participation de la personne à la recherche**

L'arrêt de la participation de la personne à la recherche peut être à l'initiative de l'investigateur ou du participant lui-même (retrait de consentement). Après avoir signé le consentement, la participante sera libre de changer d'avis et de retirer son consentement (ne pas faire la prise de sang et ne pas remettre son CD-ROM d'IRM pour en faire une copie, soit les 2 conditions pour participer à cette recherche).

Les investigateurs pourront décider de l'arrêt de participation de la personne si celle-ci présente des contre-indications (ex. bélérophobie). En cas de retrait de consentement avant la prise de sang et la remise de l'IRM pour en faire une copie, aucune donnée n'aura été produite, et donc aucune action particulière ne sera nécessaire. En revanche, si la participante souhaite retirer son consentement après la copie de l'IRM et la prise de sang, les données devront être détruites pour satisfaire sa demande (échantillon de sang jeté dans des poubelles particulières - DASRI, copie de l'IRM supprimée et codage des données supprimé s'il a été réalisé).

#### **6.6. Fin de recherche**

##### ***6.6.1. Définition de la fin de la recherche***

La fin de la recherche interviendra 36 mois (temps d'analyses statistiques des données) après la dernière visite du dernier participant. Ce qui correspondra à une durée totale de recherche de 3 ans et 9 mois.

##### ***6.6.2. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche***

Conformément à l'article R1123-26 du Code de la santé publique, si la recherche n'a pas débuté dans les deux ans qui suivent l'obtention de l'avis favorable du CPP, l'accord du comité est considéré comme caduc. Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par le comité concerné. Cette demande de prorogation qui doit rester exceptionnelle, présentée par le Promoteur au comité, devra être accompagnée d'un courrier justifiant le retard par rapport au calendrier prévisionnel initial. En l'absence d'accord sur la demande de prorogation, la recherche devra être redéposée au CPP.

En cours de recherche, si le rythme et le nombre d'inclusions paraissent insuffisants, l'Inserm peut décider de son arrêt si aucune autre solution ne peut être envisagée.

Le promoteur et les autorités compétentes peuvent interrompre la recherche pour toute autre raison justifiée (déviation majeure au protocole ne permettant pas de garantir la sécurité des participants, la qualité des données et des résultats de la recherche).

## 7. PRODUITS ADMINISTRES (MEDICAMENT, MTL...)

Non applicable, aucun médicament n'est administré aux participantes

### 7.1. Dénomination et description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche.

Non applicable

### 7.2. Circuit logistique

Non applicable

### 7.3. Modalités d'attribution

#### *7.3.1. Randomisation*

Non applicable

### 7.4. Contrôle et suivi de l'observance

Non applicable

#### *7.4.1. Modalités de modification du schéma thérapeutique*

Non applicable

#### *7.4.2. Traitements autorisés et interdits pendant la recherche y compris les traitements de secours*

Non applicable

### 7.5. Maintien de l'insu et procédures de levée de l'insu

Non applicable

## 8. VIGILANCE DE LA RECHERCHE

### 8.1. Définitions

Un effet indésirable est défini comme toute manifestation nocive et non souhaitée susceptible d'être liée à la manipulation ou à la consommation d'un produit, d'une substance ou survenue lors d'un acte de soins.

Un effet indésirable répond à la définition de "grave" s'il:

- entraîne la mort;
- met en danger la vie du participant (effet au cours duquel le sujet risquait de décéder; il ne désigne pas un événement/effet qui aurait hypothétiquement pu causer la mort s'il avait été plus grave);
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation;
- provoque un handicap/une incapacité importants ou durables;
- se traduit par une anomalie ou malformation congénitale;
- est un "événement médical important" (événement considéré par l'investigateur comme médicalement important et pouvant mettre en danger le sujet ou nécessiter une intervention, médicale ou chirurgicale, pour prévenir l'une des caractéristiques/conséquences mentionnées ci-dessus. Exemples: traitement intensif aux urgences hospitalières ou au domicile du participant à la recherche pour un bronchospasme allergique, une crise convulsive ou des troubles de la coagulation).

### 8.2. Responsabilités de l'investigateur

L'investigateur déclare sans délai au promoteur tout effet indésirable grave **susceptible d'être lié aux procédures de la recherche et tout fait nouveau**, c'est-à-dire toute nouvelle donnée de sécurité pouvant conduire à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche.

Pour cela, il envoie sans délai une copie de la section du cahier d'observation détaillant les circonstances de l'effet indésirable grave ou du fait nouveau à l'adresse [pharmacovigilance.prc@inserm.fr](mailto:pharmacovigilance.prc@inserm.fr).

Tout autre effet indésirable susceptible d'être lié à un produit pris par le participant doit être déclaré par l'investigateur aux structures compétentes selon la réglementation applicable (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/> en France).

### 8.3. Risques potentiels de la recherche et prise en charge médicale en cas de survenue d'effet indésirable

Des événements indésirables pourraient survenir lors du prélèvement sanguin. Pour les participantes, les risques sont les suivants :

- Douleurs légères à l'introduction de l'aiguille ;
- Hématome au niveau du site de ponction ;
- Malaise pouvant être causé par la vue du sang, le stress ou une autre raison ;
- Un risque infectieux.

La douleur des participantes devra être considérée, et si nécessaire, la professionnelle pourra passer le relais à une autre personne en capacité d'effectuer le prélèvement, en particulier chez les participantes qui ont des veines difficiles à localiser.

En cas d'apparition d'hématome, des conseils seront donnés à la participante (surveillance, application de glace, résorption spontanée après quelques jours, consultation médicale si nécessaire). Pour limiter au maximum ce risque, une pression forte de quelques minutes sera exercée au niveau du point de ponction par la professionnelle préleveuse, puis par la participante.

Si la participante fait un malaise après le prélèvement, elle sera immédiatement mise en position allongée avec les jambes surélevées. Elle restera ensuite assise pendant quelques minutes pour se reposer et sera surveillée par les professionnels de santé pour s'assurer de son rétablissement avant de quitter les lieux. De l'eau et une collation lui seront proposés, un en-cas est également prévu dans le sac de « goodies » remis aux patientes pour les remercier de leur participation à ce projet de recherche.

Même si des procédures strictes d'asepsie sont appliquées lors d'un prélèvement sanguin, le risque infectieux ne peut être écarté. En cas de suspicion d'infection suite à la prise de sang, la participante devra obtenir une évaluation médicale et recevoir les soins nécessaires. Cet événement indésirable sera déclaré par l'établissement.

Pour les professionnelles de santé réalisant l'acte du prélèvement, le risque principal est l'AES (Accident d'Exposition au Sang). En cas d'AES, la personne devra appliquer la procédure adaptée (évaluer la gravité de l'exposition, lavage de la zone exposée, déclaration d'AES, évaluation du risque infectieux, prophylaxie post-exposition si nécessaire ...).

## 9. ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

Des prélèvements sanguins seront réalisés dans le cadre de cette recherche, il ne s'agit pas de l'utilisation d'éléments biologiques déjà existants mais bien d'une collection biologique spécifique.

### 9.1. Conditions de prélèvement

Les échantillons sanguins seront obtenus par prise de sang (éléments biologiques prélevés), il s'agira d'un prélèvement classique au niveau de la veine au pli du coude. Le prélèvement sera de 24mL de sang, soit 3 tubes secs avec gel de 8mL. Il sera réalisé à l'Hôpital Paris Saint Joseph par l'**équipe 3**. Un seul prélèvement sera effectué (un seul RDV), ce RDV pourra être à n'importe quel moment de la journée, il ne nécessite pas d'être à jeun. L'heure du prélèvement sera indiquée pour chaque participante.

Une fois le prélèvement réalisé, les tubes seront d'abord conservés au Centre de l'endométriose puis transportés à la fin de la demi-journée au CRB du CEPH où ils seront centrifugés pour la séparation des fractions sanguines et conservés à -80°C.

Les 3 tubes de 8 mL de sang donneront chacun environ 4mL de sérum, soit 12mL de sérum en tout. Ce sérum sera aliquoté dans 24 tubes de 0,5ml et conservés au CRB DU CEPH à -80°C. Les échantillons seront enregistrés dans la base de données Biobase. Parmi les 24 aliquotes, 16 seront réservés dans des boîtes dédiées et envoyés en 2 fois au LABERCA à Nantes (**équipe 5**) chargé de l'analyse chimique. Le sérum restant (8 aliquotes) sera conservé pour une utilisation future pendant toute la durée du projet.

### 9.2. Modalités de codage et d'étiquetage

Avant le RDV prévu de la participante, le secrétariat de l'**équipe 3** (Hôpital Paris Saint Joseph) préparera les étiquettes qui seront à coller sur les tubes du prélèvement sanguin, c'est-à-dire des étiquettes avec le code identifiant POPENDO suivi d'un numéro permettant d'identifier chaque tube et d'assurer la traçabilité des échantillons sanguins (aucune donnée nominative ne sera présente sur ces étiquettes).

Les codes POPENDO seront créés par l'**équipe 2** (ComPaRe). Ces codes seront composés de la mention « POPENDO\_ » suivi de 6 chiffres aléatoires, par exemple « POPENDO\_876291 ». Un numéro spécifique sera attribué pour chaque tube de prélèvement afin d'assurer sa traçabilité ; le code POPENDO de chaque participante sera donc décliné en 4 codes : « POPENDO\_876291\_1 », « POPENDO\_876291\_2 », « POPENDO\_876291\_3 » et « POPENDO\_876291\_4 » (cf. image ci-dessous).

Étiquettes pour la participante sous le code  
identifiant : POPENDO\_876291



L'**équipe 2** fera parvenir à l'**équipe 3** la liste des participantes du projet en indiquant pour chacune le nom, prénom, numéro de téléphone et un numéro de pseudonymisation pour POPENDO. L'**équipe 2** enverra une première liste dès que 250 participantes sont intéressées par le projet, puis les 200 participantes suivantes, et enfin les 200 dernières participantes. Ces listes seront donc envoyées en plusieurs fois à l'aide de l'outil sécurisé DISPOSE, permettant ainsi de planifier les rendez-vous au fur et à mesure.

La sage-femme ou l'infirmière du Centre qui effectuera le prélèvement sanguin apposera une étiquette comportant l'identifiant POPENDO sur chaque tube. Avant cela, elles vérifieront la correcte codification de la participante en ayant accès au fichier contenant le prénom et le nom de la participante, ainsi que le code de pseudonymisation correspondant.

Pour chaque prélèvement, les tubes seront accompagnés d'une fiche d'accompagnement de prélèvement à destination du CRB du CEPH contenant le nom du projet, le numéro identifiant POPENDO de la participante, le jour et l'heure du prélèvement et une case à cocher précisant que la participant a signé le consentement.

### 9.3. Traitement des échantillons

Une fois le prélèvement réalisé auprès d'une participante, les tubes seront conservés la demi-journée au Centre de l'endométriose puis récupérés quotidiennement par un transporteur et livrés au CRB du CEPH. Les échantillons réceptionnés au CRB seront centrifugés pour la séparation des fractions sanguines et conservés à -80°C.

Les 3 tubes de 8 mL de sang donneront chacun environ 4mL de sérum, soit 12mL de sérum en tout. Ce sérum sera aliquoté dans 24 tubes de 0,5ml et conservés au CRB du CEPH à -80°C. Les échantillons seront enregistrés dans la base de données Biobase. Parmi les 24 aliquotes, 16 seront réservés dans des boîtes dédiées et envoyés en 2 fois au LABERCA à Nantes (équipe 5) chargé de l'analyse chimique. Le sérum restant (8 aliquotes) sera conservé pour une utilisation future pendant toute la durée du projet.

### 9.4. Transport

Les prélèvements sanguins seront effectués à l'Hôpital Paris Saint-Joseph sur une période de 9 mois, à raison d'environ 20 participantes lors de deux demi-journées par semaine, soit environ 10 participantes par demi-journée.

Ces prélèvements seront effectués par le personnel qualifié du Centre de l'endométriose (sage-femme et infirmière).. Avant d'être transportés à la fin de la demi-journée au CRB, les tubes seront conservés dans le Centre de l'endométriose à **température ambiante** (4-5h).

Les échantillons seront récupérés quotidiennement par un transporteur (société de transport qui travaille avec l'Hôpital Paris Saint Joseph) pour assurer l'acheminement des échantillons de l'Hôpital jusqu'au

CRB du CEPH. Par la suite, les aliquotes seront envoyés en 2 fois au LABERCA à Nantes (**équipe 5**) chargée de l'analyse chimique, le CRB du CEPH est en charge de ces transports (envois en carboglace). Une premier envoi se fera lorsque le CRB aura réceptionné et traité les prélèvements sanguins de la moitié des participantes, le deuxième envoi se fera à la fin de l'ensemble des prélèvements.

## 9.5. Stockage et/ou destruction

La conservation des échantillons sera réalisée au CRB du CEPH sous la responsabilité du Dr Hélène Blanché, responsable du CRB du CEPH (équipe 4), et du Dr Marina Kvaskoff, responsable scientifique du projet POPENDO.

Les échantillons de sérum seront conservés à -80°C au CRB du CEPH pour être ensuite envoyés au LABERCA à Nantes (**équipe 5**). Ils seront donc stockés environ 4 mois à la biobanque car deux envois sont prévus vers le LABERCA : une première partie des échantillons de sérum (environ 350 participantes), puis la deuxième partie (environ 300 participantes).

Les éléments biologiques non utilisés en totalité à la fin de la recherche seront conservés pendant la durée du projet (3 ans et 9 mois). Des financements ultérieurs serviront à la conservation et l'analyse de ces échantillons restants. Il s'agira de 8 tubes d'échantillons aliquotes de 0,5mL conservés à -80°C soit au total environ 4mL de sérum par participante.

Si à l'issue de la recherche, une conservation des éléments biologiques restants est prévue, la démarche CODECOH sera mise en œuvre conformément aux dispositions prévues à l'article L.1243-3 du code de la santé publique.

## 9.6. Description du système qualité de la collection

### Démarche qualité

Le Centre de Ressources Biologiques de la fondation Jean Dausset-CEPH est devenu, le 13 mars 2020, le 1er CRB français et européen certifié ISO20387 : 2018 (Biotechnologie - « Biobanking » - Exigences générales relatives au « biobanking ») pour ses activités de collecte, réception, traitement, conservation, mise à disposition de ressources biologiques d'origine humaine en collaboration ou en prestation (numéro de certificat 200375/1366F). Le CRB a simultanément obtenu le renouvellement de sa certification ISO 9001 : 2015 (Systèmes de Management de la Qualité - Exigences) (excepté les chapitres 8.3 concernant la conception et développement de produits et services) (numéro de certificat 170375/1366F).

Auparavant, le CRB du CEPH avait été certifié le 31 mars 2017 conformément aux normes ISO9001 : 2015 et NF S 96-900 pour ses activités de réception, traitement, conservation, mise à disposition de ressources biologiques d'origine humaine (N° de certificat 170375/1366F).

La responsable Qualité, également responsable du CRB est Hélène Blanché

L'ensemble du matériel de préparation des échantillons, à l'exception du petit matériel de laboratoire (bain-marie, balance, cellometer) est sous contrat de maintenance avec une ou deux visites annuelles programmées selon le type de matériel. Lors de ces visites programmées selon un calendrier prédéfini, sont réalisés le contrôle des performances, les tests de fonctionnalité et un étalonnage des appareils tels que les incubateurs et les automates de pipetage.

La chambre froide, les congélateurs à -80°C et les cryoconservateurs en azote liquide sont également sous contrats de maintenance.

Une société de contrôle vérifie la hotte chimique une fois par an.

Le matériel est utilisé en suivant les instructions décrites par le fabricant ou dans les procédures du CRB. Une copie des contrats de maintenance, les relevés d'incidents et les rapports d'intervention sont conservés dans un classeur prévu à cet effet.

Des procédures de contrôles qualité des échantillons ont été mises en place à chaque étape de leur traitement :

- étiquetage avec code à barres unique de chaque échantillon biologique,
- validation des données saisies dans la base de données BioBase,
- contrôle de qualité des réactifs utilisés,
- contrôle de la qualité des matériels biologiques tels que lymphocytes isolés, ADN extraits,
- authentification des ADN par rapport à une référence.

### **Dispositif de sécurité pour la conservation**

L'accès à l'Institut de Génétique Moléculaire (IGM) dans lequel se trouvent les laboratoires de la Fondation Jean Dausset-CEPH, est restreint au personnel en activité sur le site et, est contrôlé par un système couplé associant badge et biométrie.

Les laboratoires dédiés au CRB sont localisés dans une zone à accès contrôlé par biométrie. Les locaux dédiés au stockage (congélateurs -80°C, cuves de cryoconservation) sont également d'accès limité aux personnels du CRB.

Un système de surveillance et d'enregistrement continu des températures a été mis en place pour tous les équipements de conservation du CRB (4°C, -20°C, -30°C, -80°C, incubateurs et cuves azote). En cas de défaillance, ce système couplé à une alarme, engendre une intervention du personnel du CRB pendant les heures ouvrables, et, à défaut d'acquiescement ou en dehors des heures ouvrables, une intervention du service de maintenance de la Fondation en astreinte.

Les cryoconservateurs sont alimentés de manière automatique en azote liquide. Cette ligne automatique est surveillée par la société Air Liquide qui est en mesure de détecter toute anomalie dans la consommation en azote liquide et donc toute anomalie au niveau du remplissage des cryoconservateurs. La Fondation est informée de toute anomalie 24h/24.

Les cryoconservateurs ainsi que les congélateurs -80°C sont sous contrat de maintenance stipulant une intervention sous 24h les jours ouvrés. En cas d'incident, la présence d'une sonde de mesure de température permet le déclenchement d'une alarme permettant une intervention en temps utile.

Dans la mesure du possible, chaque échantillon d'ADN extrait est divisé en deux aliquotes stockées dans deux congélateurs -80°C, situés dans deux pièces différentes, de manière à limiter le nombre de phases de congélation-décongélation subies par chaque aliquote et éviter ainsi toute dégradation du matériel biologique. De manière analogue, lorsque deux ampoules de lymphocytes ou de lignées sont disponibles pour un même prélèvement, ces ampoules sont stockées dans deux cuves azote distinctes. Trois congélateurs -80°C dits « de secours » vides sont destinés à recevoir les échantillons présents dans un congélateur -80°C en cas de panne. En cas d'incident, les chambres froides peuvent se substituer l'une à l'autre et servir de secours aux réfrigérateurs.

Deux congélateurs -20°C sont également dédiés à cet effet.

La base de données est une base centralisée sur un serveur situé dans une pièce d'accès restreint au service informatique. Les données sont sauvegardées chaque jour. Le réseau de la Fondation est protégé des intrusions et autres malveillances par un parefeu.

L'accès à cette base de données est couplé à un login et un mot de passe propres à chaque opérateur. Les postes de travail sont protégés des virus par un anti-virus remis à jour de manière automatique via un serveur dédié.

### **Description des moyens utilisés pour la gestion des échantillons ou des collections et des données associées**

La gestion informatique et la traçabilité complète des échantillons biologiques traités se fait par l'intermédiaire du logiciel BioBase développé à la Fondation. Toute intervention sur l'échantillon, de la réception, au stockage et envois de ses produits est enregistrée. L'historique de chaque échantillon, l'établissement de listes de travail ainsi que l'opérateur en charge de chaque étape sont enregistrés. Chaque enregistrement est anonyme, codé et donne lieu à l'édition automatique d'étiquettes à codes à barres quand les tubes 2D ne sont pas utilisés. L'utilisation de lecteurs de codes à barres lors de la manipulation des échantillons tout au long de la chaîne des traitements contribue à limiter le risque d'erreurs. Les listes de travail sont gérées de manière automatique.

La base de données permet l'édition automatique de feuilles de routes utilisées par les automates en charge du traitement des échantillons. L'édition automatisée de fichiers de fin de traitement des échantillons est ensuite utilisée pour intégrer de manière directe les données à la base de données sur demande de l'opérateur.

L'édition de catalogues est réalisée sur requête. Les données transmises par les collaborateurs en charge de la collecte telles que : année de naissance, sexe, centre de recrutement sont enregistrées dans la base de données.

Biobase est une solution orientée processus qui épouse les différents flux de données, générés au sein du CRB par les différents services et qui peut être adaptée en fonction des nouveaux besoins/projets du CRB.

Biobase s'articule autour de plusieurs modules :

- Un module central permettant de réaliser toutes les opérations classiques dans un CRB comme la réception, la gestion des prélèvements, des patients, la transformation d'un matériel biologique, l'aliquotage, le rangement, les envois, la gestion des référentiels.
- Un module spécialisé dans la gestion des kits de prélèvement permettant de simplifier la collecte des prélèvements dans les centres ou chez les volontaires, d'apporter une traçabilité de l'échantillon dès le prélèvement du patient et de rendre robuste l'enregistrement des prélèvements dans le CRB.
- Un module dédié à la gestion des processus automatisés s'interfaçant avec les robots du CRB (extraction d'ADN, contrôle de qualité ADN, aliquotage, ...)
- Un module spécialisé dans le « requêtage » permettant d'effectuer des recherches sur toute la base et de constituer des ensembles de données pour les catalogues.

### **Systeme de Codage et règles de confidentialité**

Les échantillons réceptionnés sont pseudonymisés. Un échantillon est identifié par un code interne alphanumérique non informatif. Chaque échantillon a un code spécifique au projet de recherche et un numéro spécifique de son prélèvement.

Aucune information concernant la participante (pas de données cliniques, épidémiologiques ou données nominatives ou identifiantes) ne sera transmise. La participante ne sera identifiable que sous son identifiant POPENDO.

Un identifiant POPENDO sera créé pour chaque participante de ce projet spécifique. Cet identifiant sera créé par l'équipe ComPaRe, il s'agira d'un code débutant par "POPENDO\_" suivi de 6 chiffres aléatoires, par exemple "POPENDO\_243567". Un numéro spécifique sera attribué pour chaque tube de prélèvement et donc le code se déclinera en 4 codes : « POPENDO\_243567\_1 », « POPENDO\_243567\_2 », « POPENDO\_243567\_3 » et « POPENDO\_243567\_4 ».

La confidentialité est garantie par le fait qu'il n'y a pas de lien avec les informations liées à la collecte ou aux données cliniques. Biobase ne stocke pas l'identité des volontaires.

Au niveau informatique, la base de données est accessible par identifiant et mot de passe de session puis par un identifiant et un mot de passe spécifiques à la base. Les machines informatiques du CRB sont situées sur Vlan différent de celui des autres services.

### **Modalités d'étiquetage et d'identification des ressources**

Une procédure d'étiquetage des échantillons est mise en place par l'équipe du CRB du CEPH. Elle garantit la traçabilité de l'identification des échantillons lors de leur préparation.

La gestion informatique et la traçabilité complète des échantillons biologiques traités se fait par l'intermédiaire du logiciel BioBase développé à la Fondation. Toute intervention sur l'échantillon, de la réception, au stockage et envois de ses produits est enregistrée. L'historique de chaque échantillon, l'établissement de listes de travail ainsi que l'opérateur en charge de chaque étape sont enregistrés. Chaque enregistrement est anonyme, codé et donne lieu à l'édition automatique d'étiquettes à codes à barres ou à l'utilisation de tubes tricolorés (QR code en dessous du tube, code lisible à l'œil et code 128 sur le tube). L'utilisation de lecteurs de codes à barres et de scanners lors de la manipulation des échantillons tout au long de la chaîne des traitements contribue à limiter le risque d'erreurs. Les listes de travail sont gérées de manière automatique. La base de données permet l'édition automatique de feuilles de routes utilisées par les automates en charge du traitement des échantillons. L'édition automatisée de fichiers de fin de traitement des échantillons est ensuite utilisée pour intégrer de manière directe les données à la base de données sur demande de l'opérateur.

L'édition de catalogues est réalisée sur requête. Les données transmises par les collaborateurs en charge de la collecte telles que : année de naissance, sexe, centre de recrutement sont enregistrées dans la base de données.

Chaque tube est étiqueté avec un code à barres 1D unique généré par Biobase ou avec un code à barres 2D prédéfini par le fournisseur qui garantit son unicité.

Chaque échantillon biologique est identifié de manière unique et sa localisation est tracée en permanence dans la base de données Biobase et automatiquement mise à jour en fonction des opérations réalisées.

## 10. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES

Le traitement des données à caractère personnel des personnes se prêtant à la présente recherche a pour seule finalité la réalisation de la recherche. Ce traitement inclut la gestion des données relatives aux personnes se prêtant à la recherche, en vue de permettre le recueil, la saisie, le contrôle de validité et de cohérence et l'analyse statistique des données recueillies au cours de la recherche.

### Concernant les responsabilités liées au traitement :

Le traitement des données à caractère personnel nécessaire à la mise en œuvre de la recherche est placé sous la responsabilité de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Il répond à l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi l'Inserm (RGPD, art. 6.1.e) qui justifie le traitement des données personnelles de santé des participants à des fins de recherche scientifique (RGPD, art. 9.2.j). Ce traitement est mis en œuvre conformément aux dispositions de la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et au Règlement Général sur la Protection des Données (Règlement (UE) 2016/679).

Le traitement sera mis en œuvre sous la responsabilité opérationnelle de Mme Frédérique Perrotte, investigatrice principale de la recherche.

Des contrats conformes aux dispositions de l'article 28 du RGPD seront conclus avec d'éventuels sous-traitants selon les modalités prévues au paragraphe 11.6

### Concernant les référentiels applicables, le traitement des données est encadré par :

- le règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016, dit Règlement Général sur la Protection des Données (Règlement (UE) 2016/679) ;
- la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 (78-17), relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ainsi que par la loi du 7 juin 1951 sur l'obligation, la coordination et le secret en matière de statistiques (n°51-711) qui règlementent le recueil et l'utilisation de données personnelles dans le cadre de cette recherche
- le décret n° 2019-536 du 29 mai 2019 modifié pris pour l'application de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
- les dispositions du code de la santé publique relatives aux recherches impliquant la personne humaine.

## 11. DESCRIPTION DES DONNEES RECUEILLIES

### 11.1. Données identifiantes

L'**équipe 2** (ComPaRe) a accès aux identités complètes des participantes de ComPaRe. Cette équipe possède les autorisations CNIL nécessaires à cet accès.

L'**équipe 3** (Hôpital Paris Saint Joseph) aura accès à l'identité des 650 participantes de POPENDO afin d'organiser leur RDV. L'**équipe 2** enverra la liste de ces participantes à l'**équipe 3** via l'outil DISPOSE (outil sécurisé d'envoi des données) en 3 envois au fur et à mesure du recrutement. Cette liste contiendra les informations suivantes sur les participantes : le prénom, le nom, le numéro de téléphone et l'identifiant POPENDO. Les destinataires de ces données seront : la sage-femme, l'infirmière et la secrétaire du Centre de l'endométriologie de l'Hôpital Paris Saint Joseph.

Ces données sont indispensables à la secrétaire du Centre pour organiser les RDVs des participantes ainsi que pour préparer les étiquettes à coller sur les tubes de prélèvements.

Ces données sont également indispensables à la sage-femme et à l'infirmière du Centre pour assurer une vérification de la pseudonymisation, c'est-à-dire vérifier que le code POPENDO corresponde bien à l'identité de la participante présente pour le prélèvement.

Cette liste des participantes envoyée par l'équipe 2 sera conservée au secrétariat du Centre de l'Endométriose. Aucune donnée de santé ne sera présente sur cette liste (uniquement prénom, nom, numéro de téléphone et identifiant POPENDO).

Une fois l'ensemble des prélèvements effectués, cette liste sera détruite.

L'**équipe 3** aura également accès aux IRMs des participantes sous le format CD-ROM. Ces CD-ROMs contiennent les informations nominatives suivantes : nom, prénom, date de naissance, date de l'examen. Une copie de ces CD-ROMs sera effectuée par la secrétaire du Centre. Les personnes qui auront accès à ces données seront les radiologues spécialisés ; ces professionnels sont tous soumis au secret médical.

### 11.1. Définition des données sources

Les données sources sont l'ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, qui sont relatifs aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche impliquant la personne humaine et qui sont nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources, quel que soit le support utilisé (papier, électronique...).

- La liste des 650 participantes de POPENDO sera envoyée par l'**équipe 2** à l'**équipe 3** par voie électronique en 3 envois. La secrétaire du Centre aura donc accès à cette liste sous le format électronique. Pour l'organisation des prélèvements sanguins et la vérification du codage, la sage-femme et l'infirmière du Centre pourront avoir accès à la liste imprimée, soit un format papier.

- La base de données du laboratoire LABERCA qui fournira les résultats des bilans sanguins des taux sériques de POPs,

- La base de données ComPaRe qui fournira les données issues des questionnaires généraux de ComPaRe et des questionnaires spécifiques de ComPaRe Endométriose.

- Les IRMs seront sous format CD-ROM qui seront copiés dans des fichiers dont le nom sera l'identifiant POPENDO de la participante (cf. image ci-dessous). Cette copie des CD-ROMs sera effectuée par la secrétaire au moment du RDV de la participante pour sa prise de sang.



POPENDO\_23491

8

### 11.2. Données de la recherche (non identifiantes)

#### 11.2.1. Définition des données de la recherche

Seules des données strictement nécessaires et pertinentes pour répondre aux objectifs de la recherche seront collectées, c'est-à-dire :

- Les données permettant de définir la sévérité de l'endométriose
- Les variables d'ajustement pour les analyses statistiques (variables pouvant potentiellement influencer la sévérité de l'endométriose)

Concernant les données permettant de définir la **sévérité de l'endométriose**, les données suivantes de ComPaRe seront réutilisées (données déjà existantes) :

- Le **stade de la maladie** recueilli via le questionnaire spécifique de ComPaRe-Endométriose Q1. La donnée sur le stade est recueillie par une question à choix multiple (une seule réponse possible) parmi les 4 stades de la maladie (stade I, II, III, IV). La participante peut aussi répondre qu'elle ne connaît pas son stade.
- Le **type de la maladie** recueilli via le questionnaire spécifique de ComPaRe-Endométriose Q1. La donnée sur le type est recueillie par une question à choix multiple (plusieurs cases possibles) parmi les 3 types d'endométriose (superficielle, ovarienne, profonde). La participante peut aussi répondre qu'elle ne connaît pas le type de son endométriose.
- La **sévérité des douleurs** recueillie via les questionnaires spécifiques de ComPaRe-Endométriose (Qs, Q3a-Q3b et Q4). Les questionnaires Qs, Q3a et Q3b recueillent les niveaux de sévérité de plusieurs types de douleurs (dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies, douleurs abdominales). Ils recueillent les niveaux moyens et pires niveaux de ces douleurs à partir d'une échelle NRS (Numeric Rating Scale) allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable). Ces questionnaires évaluent les douleurs actuelles (Qs) et les douleurs passées (Q3a-Q3b). Le Q4 évalue les douleurs neuropathiques à partir du PainDETECT. Dans la mesure où le stade et le type de la maladie ne sont pas corrélés avec les douleurs ressentis par la patiente (22), il est important de pouvoir évaluer la sévérité de la maladie en considérant la sévérité des douleurs.

Comme précisé plus haut, il s'agit bien de réutilisation de données déjà existantes et pour lesquelles ComPaRe possède déjà des accords CNIL pour les partager avec l'équipe ComPaRe-Endométriose.

Par ailleurs, une production de nouvelles données sera faite au sein de l'Hôpital Paris Saint Joseph à partir des IRMs apportées par les participantes pour correspondre à la 3<sup>ème</sup> définition de la sévérité de la maladie, il s'agira de la **sévérité anatomique**. L'équipe de radiologues de l'hôpital codera à partir de la lecture des IRMs les données suivantes :

- Localisations, type et taille des lésions
- Présence d'adhérences
- Distance anogénitale.

La taille des lésions est nécessaire dans la classification ENZIAN, et le diamètre des endométriomes sera mesuré lorsqu'il y en a. Ce codage sera effectué au sein d'un fichier Excel ne contenant pas de données nominatives. La participante ne sera identifiable que sous son identifiant POPENDO.

Concernant les données considérées comme variables d'ajustement pour les analyses statistiques, les données suivantes de ComPaRe seront réutilisées (données déjà existantes) :

- Des facteurs socioéconomiques tels que :
  - Le niveau d'études recueilli en 5 niveaux au sein d'un questionnaire général de ComPaRe et qui est un facteur associé à la sévérité de la maladie (23) ;
  - la situation financière perçue recueillie en 6 niveaux au sein d'un questionnaire général de ComPaRe et qui est un facteur associé à la sévérité de la maladie (24) ;
  - La situation de la patiente vis-à-vis de l'emploi recueilli en 7 catégories au sein d'un questionnaire général de ComPaRe et qui est un facteur associé à la sévérité de la maladie (23)
- Des aspects liés au mode de vie tels que :
  - le statut tabagique recueilli en 4 catégories (jamais fumé, ancien fumeur, fume occasionnellement, fume quotidiennement) au sein d'un questionnaire général de ComPaRe et qui est un facteur associé à la sévérité de la maladie (25) ;
  - la consommation d'alcool recueilli en 5 niveaux de consommation (de jamais à 4 fois par semaine ou plus) au sein d'un questionnaire général de ComPaRe et qui est un facteur associé à l'endométriose selon une méta-analyse de 2012 (26), l'association avec la sévérité de la maladie n'est pas claire mais la variable doit être considérée.
  - la qualité du sommeil mesurée à l'aide d'un questionnaire standardisé (PSQI) et général de ComPaRe, il s'agit d'un calcul de score. Les troubles du sommeil peuvent exacerber voire provoquer des symptômes de douleurs (27,28), il faut donc prendre en compte cette variable pour les analyses.
  - l'activité physique mesurée à l'aide d'un questionnaire standardisé (IPAQ) et général de ComPaRe, il s'agit d'un calcul de score. Certaines études ont révélé des

associations entre les habitudes d'exercice physique et les symptômes de douleur chez les personnes atteintes d'endométriose (23,29), par conséquent cette variable est importante à prendre en compte dans les analyses de régression logistique.

- l'indice de masse corporelle (IMC) calculé à partir du poids (kg) et de la taille (cm) recueilli au sein d'un questionnaire général de ComPaRe. Un IMC élevé pourrait être responsable de douleurs pelviennes plus sévères (30), ce facteur est donc à prendre en compte également dans les variables d'ajustement.
- Des antécédents médicaux tels que :
  - les comorbidités, c'est-à-dire les autres pathologies dont souffrent les patientes, recueillis via la plateforme ComPaRe, plus précisément dans le module « Dossier de Santé ». Les comorbidités sont à prendre en compte étant donné que certaines maladies pourraient avoir une influence sur la sévérité des symptômes (31).
  - le retard de diagnostic calculé à partir de la soustraction de l'âge de la patiente aux premiers symptômes et de son âge au diagnostic. Ces deux questions sont issues du questionnaire spécifique de ComPaRe-Endométriose Q1. Ce questionnaire retrace le parcours médical de la patiente jusqu'à son diagnostic, le nombre de praticiens consultés avant le diagnostic sera également pris en compte. Ces données sont importantes à prendre en compte comme variables d'ajustement car un défaut de prise en charge pourrait être responsable d'une aggravation de la maladie.
  - antécédents d'interventions chirurgicales pour l'endométriose collectés au sein d'un questionnaire spécifique de ComPaRe-Endométriose (Q2) sur le parcours chirurgical. Ces antécédents sont importants à prendre en compte car la chirurgie vise à soulager les symptômes de la maladie (32), bien qu'il y ait un risque de récurrence.
  - des facteurs reproductifs issus du questionnaire général santé des femmes.

Pour les données issues des questionnaires contenant des dates (date de naissance, date de chirurgie, etc.), le format sera MM/AAAA.

Enfin, le laboratoire LABERCA, à Nantes, réalisera des analyses à partir des échantillons sanguins, déterminant le **taux sérique de POPs** pour chaque participante. Ces résultats seront renseignés au sein d'un fichier de type Excel. Ce fichier ne contiendra aucune donnée nominative. La participante ne sera identifiable que sous son identifiant POPENDO.

### 11.2.2. Circuit des données de la recherche

Les 650 participantes seront recrutées au sein de ComPaRe par l'équipe dédiée à la gestion de cette cohorte (**équipe 2**). Cette équipe créera la liste des participantes. Pour faciliter l'inclusion des participantes et l'organisation des prélèvements sanguins sur le site de l'Hôpital Paris Saint Joseph, **l'équipe 2** divisera la liste en 3 avec l'envoi :

- D'une liste contenant les 250 premières participantes,
- D'une liste contenant les 200 participantes suivantes,
- D'une liste contenant les 200 dernières participantes.

L'**équipe 2** enverra à l'**équipe 3** la liste des participantes via l'outil d'envoi DISPOSE. Cette liste contiendra les informations suivantes sur les participantes : le prénom, le nom, le numéro de téléphone et l'identifiant POPENDO. Cette liste sera réceptionnée par le secrétariat du Centre de l'endométriose de l'Hôpital Paris Saint Joseph. Le secrétariat prendra contact avec les participantes pour organiser la visite d'inclusion dans la recherche.

Les participantes viendront le jour de leur RDV avec leur CD-ROM d'IRM, une copie sera réalisée par le secrétariat du Centre. À partir des copies des IRMs des participantes, un fichier Excel sera créé par l'équipe de radiologues de l'Hôpital Paris Saint Joseph ; ce fichier contiendra les données de relecture de l'IRM pseudonymisées par l'identifiant POPENDO des participantes. Le type, la taille, et la localisation des lésions, la présence d'adhérences et la distance anogénitale mesurée par IRM, seront codées par les radiologues à partir d'une simple saisie. Une fois ce fichier codé, il sera envoyé en une fois à l'**équipe 1** (Inserm) via un envoi sécurisé (BlueFiles). Cette partie du projet de recherche sera sous la responsabilité du Dr Erick Petit, radiologue de l'Hôpital Paris Saint Joseph, spécialiste de l'endométriose.

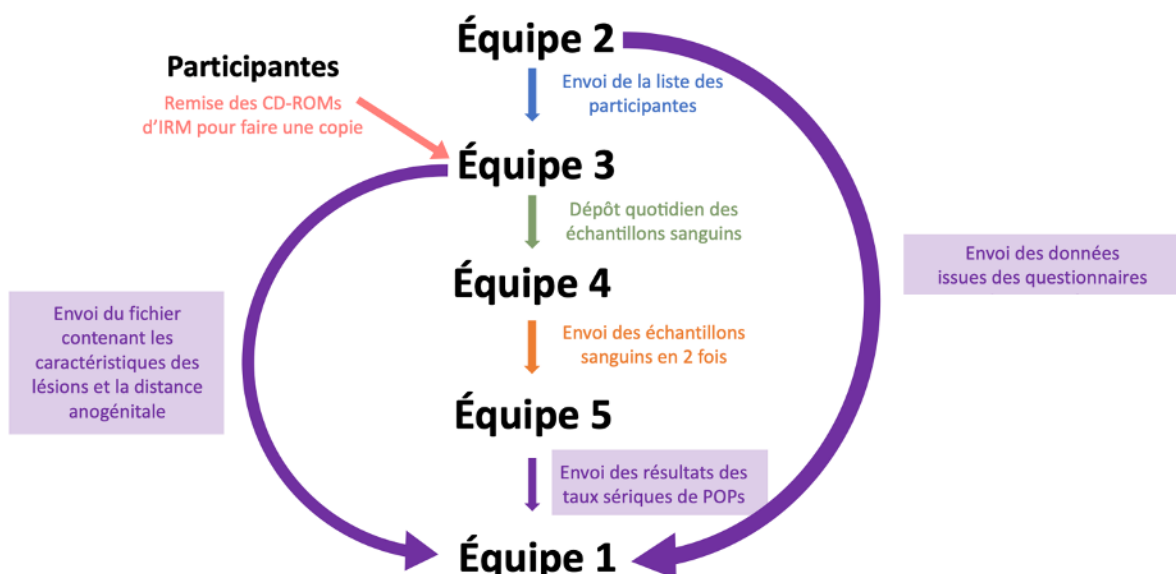
Les échantillons sanguins seront étiquetés avec l'identifiant POPENDO de la participante par la sage-femme ou l'infirmière du Centre de l'endométriose. Ils seront d'abord envoyés au CRB du CEPH à Paris (biobanque) pour être stockés, puis envoyés en deux fois au LABERCA à Nantes. L'**équipe 4** conservera les données de traçabilité des échantillons et leur association avec l'identifiant POPENDO. L'**équipe 5** (LABERCA) partagera les résultats d'analyse dans un fichier Excel avec l'identifiant POPENDO et les taux sériques correspondant. Ce fichier sera envoyé en une fois par l'**équipe 5** à l'**équipe 1** (Inserm) par Filesender de Renater. Cette partie du projet de recherche sera sous la responsabilité du Dr German Cano-Sancho, chercheur au LABERCA.

L'**équipe 2** (ComPaRe) enverra à l'**équipe 1** l'ensemble des données ComPaRe sous format de fichier csv utiles pour le projet, c'est-à-dire les données suivantes :

- Les données issues du questionnaire Q1 sur le parcours médical jusqu'au diagnostic qui collecte des données sur le stade et le type de la maladie auto-déclarés ;
- Les données issues du questionnaire Q2 sur le parcours chirurgical et d'imagerie médicale ;
- Les données issues du questionnaire de suivi (Qs) annuel sur l'endométriose qui recueille des informations détaillées sur le niveau de sévérité des différents types de douleurs (dysménorrhées, dyspareunies, dysuries, dyschézies douleur abdominale, autres symptômes) au cours des 3 mois précédents, mesuré par une échelle numérique ;
- Les données de Q3a et Q3b - deux questionnaires sur les antécédents de douleurs dans lesquels les patients signalent l'intensité de leurs douleurs dans différentes tranches d'âge ( $\leq 15$ , 16-20, 21-30, 31-40,  $\geq 41$  ans) ;
- Les données de Q4 - un questionnaire sur les douleurs neuropathiques utilisant le painDETECT ;
- Des données sur des facteurs reproductifs issues du questionnaire général santé des femmes ;
- Des facteurs socioéconomiques provenant des questionnaires généraux ComPaRe (niveau d'études, situation financière perçue, situation vis-à-vis de l'emploi) ;
- Des données sur le mode de vie provenant des questionnaires généraux ComPaRe (tabagisme, consommation d'alcool, qualité du sommeil, activité physique, indice de masse corporelle (IMC)) ;
- Les données sur les comorbidités provenant du dossier de santé ComPaRe.

Cet envoi sera fait via l'outil DISPOSE en un seul envoi. Ces données seront envoyées lorsque les prélèvements de ces participantes seront effectués. Ce transfert de données est encadré par les autorisations initiales de ComPaRe. Les deux équipes travaillent déjà en étroite collaboration sur d'autres études scientifiques couvertes par les autorisations de la cohorte générale ComPaRe. Le processus de transfert de données est bien défini. Les données seront pseudonymisées avec les codes POPENDO. Cette partie du projet de recherche sera sous la responsabilité du Dr Viet-Thi Tran.

Le schéma ci-dessous résume le circuit des données utiles à ce projet de recherche. À la fin des différentes étapes, l'ensemble des données seront centralisées par l'**équipe 1** (flèches violettes) qui est l'équipe responsable du projet et des analyses statistiques.



### 11.2.3. Conservation et archivage des documents et des données de la recherche (hors données identifiantes) à l'issue de celle-ci

Les documents relatifs à la recherche sont archivés conformément à la réglementation en vigueur.

Le promoteur et les investigateurs conservent les documents relatifs à la recherche, qui leur sont spécifiques pendant une durée de **15 ans**.

Les données de cette recherche seront conservées pendant toute la durée de la recherche (soit 3 ans et 9 mois) en base active et **15 ans** en archivage au sein de l'équipe Inserm (Équipe Exposome et Hérité du CESP, Inserm U1018, Hôpital Paul Brousse, Villejuif).

L'**équipe 3** conservera les consentements, la liste de correspondance de la recherche, les fiches visites des participantes, les copies des IRMs et le fichier codé des localisations des lésions d'endométriose en base active jusqu'à la fin du projet de recherche (soit 3 ans et 9 mois), puis en archivage pendant **15 ans**.

L'**équipe 5** conservera le fichier contenant les résultats d'analyse des taux sériques de POPs jusqu'à la fin du projet de recherche (soit 3 ans et 9 mois), puis en archivage pendant **15 ans**.

Les données relatives aux échantillons biologiques détenues par le **CRB du CEPH** pour le projet sont conservées pendant 15 ans.

Aucun déplacement ou destruction ne peut se faire sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction.

Toutes les données, tous les documents et les rapports peuvent faire l'objet d'audit ou d'inspection.

### 11.3. Transfert de données hors Union Européenne

Aucun transfert de données hors Union Européenne n'est prévu dans le cadre de la réalisation de ce projet de recherche.

Toutefois, si un tel transfert devait avoir lieu secondairement :

- Il devrait être encadré par des garanties appropriées et adaptées prévues dans un/une contrat/convention de partage entre l'Inserm et le(s) destinataire(s) des données dans des conditions permettant de garantir la confidentialité des données concernées.
- Les participants devraient être, au préalable, informés de ce transfert, avec la possibilité pour eux de s'y opposer par simple demande auprès de leur investigateur ou de son représentant désigné.
- Le CPP en serait informé dans le cadre d'une modification substantielle ainsi que la CNIL si nécessaire.

### 11.4. Sous-traitance

Des contrats conformes aux dispositions de l'article 28 du RGPD seront conclus avec les partenaires, les prestataires et les sous-traitants.

### 11.5. Récapitulatif des catégories de données recueillies, leurs sources, leurs destinataires, leur justification de recueil, leurs durées de conservation.

Catégories de données	Sources	Destinataires	Justification de recueil	Durée de conservation en base active	Durée de conservation en archivage
-----------------------	---------	---------------	--------------------------	--------------------------------------	------------------------------------

Données d'identification des personnes se prêtant à la recherche : Liste des participantes (Données nominatives : nom, prénom, n° de tel., Identifiant POPENDO)	Équipe 2 (participantes recrutées)	Équipe 3 (inclusion des participantes)	Données pour prise de rdv pour l'inclusion, le prélèvement sanguin et remise de l'IRM	Conservation jusqu'au rdv de la dernière participante	0
Données de santé : Localisation des lésions d'endométriiose et distance anogénitale	Équipe 3 (codage des lésions par les radiologues)	Équipe 1	Variable d'intérêt (sévérité de la maladie) pour répondre à un objectif secondaire	Jusqu'à la fin du projet de recherche (3 ans et 9 mois)	15 ans
Données de santé : Résultats des taux sériques de POPs	Équipe 5 (analyses biologiques des échantillons sanguins)	Équipe 1	Variable explicative / d'exposition pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires	Jusqu'à la fin du projet de recherche (3 ans et 9 mois)	15 ans
Données de santé : Données issues des questionnaires ComPaRe : -IMC -caractéristiques en lien avec la maladie (stade, type, sévérité des douleurs) -antécédents médicaux (comorbidités, retard de diagnostic et interventions chirurgicales) -facteurs reproductifs	Base de données ComPaRe - Équipe 2 (données hébergées par l'APHP)	Équipe 1	Variables d'intérêt et variables d'ajustement pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires	Jusqu'à la fin du projet de recherche (3 ans et 9 mois)	15 ans
Données socio-économiques : -niveau d'études -situation financière -situation vis-à-vis de l'emploi	Base de données ComPaRe - Équipe 2 (données hébergées par l'APHP)	Équipe 1	Variables d'ajustement pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires	Jusqu'à la fin du projet de recherche (3 ans et 9 mois)	15 ans
Données comportementales habitudes de vie : -statut tabagique -consommation d'alcool -qualité de sommeil -activité physique	Base de données ComPaRe - Équipe 2 (données hébergées par l'APHP)	Équipe 1	Variables d'ajustement pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires	Jusqu'à la fin du projet de recherche (3 ans et 9 mois)	15 ans

Données d'identification : - date de naissance (format mm/aaaa)	Base de données ComPaRe - Équipe 2 (données hébergées par l'APHP)	Équipe 1	Variables d'ajustement pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires		
--	---	----------	--	--	--

## 12. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

### 12.1. Responsable de l'analyse statistique

Le biostatisticien qui sera recruté dans l'**équipe 1** dirigera les analyses sous la supervision de M. Kvaskoff, F.R. Mancini et G. Cano-Sancho.

Le Dr Marina Kvaskoff est épidémiologiste et chargée de recherche Inserm (**équipe 1**). Elle dirige un groupe de 10 personnes dans l'équipe "Exposome et Hérité" du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP). Elle a 18 ans d'expérience dans la recherche épidémiologique sur l'endométriose et est l'auteure d'environ 120 publications. Elle est l'investigatrice principale de la cohorte ComPaRe-Endométriose et préside son conseil scientifique. Elle a levé plus de 12M€ pour sa recherche et a obtenu 13 contrats de recherche, dont 10 en tant que PI.

Le Dr Francesca Romana Mancini est épidémiologiste et chercheuse titulaire à l'Inserm (**équipe 1**), elle possède une solide expérience en épidémiologie environnementale, en particulier sur l'exposition aux POPs en relation avec le risque de maladie chronique. Elle est l'auteure principale de trois projets sur ce sujet et a reçu 1 million d'euros pour ses recherches dans ce domaine. Elle a mis en œuvre plusieurs approches de pointe pour étudier l'effet de l'exposition à des mélanges de produits chimiques (effet cocktail) et apportera une expertise clé pour les analyses statistiques de ce projet.

Le Dr German Cano-Sancho est un scientifique titulaire de l'INRAE, chercheur au LABERCA (**équipe 5**) qui possède une solide expertise dans l'application d'approches intégratives pour identifier les associations entre les mélanges chimiques et les effets sur la santé, avec un intérêt particulier pour le lien entre l'exposition aux POPs et le risque d'endométriose. Ces dernières années, il a publié plusieurs revues systématiques sur les associations entre les composés organochlorés et l'endométriose dans des études épidémiologiques et expérimentales. Il est à l'initiative de deux projets visant à mettre en place une nouvelle approche méthodologique pour intégrer les POPs, la métabolomique et les profils de biomarqueurs inflammatoires afin de comprendre les associations entre les POPs et l'endométriose dans une étude clinique (EndoxOmics-b) et dans la cohorte E3N (EndoxOmics).

### 12.2. Calcul d'effectif

En ce qui concerne la taille de l'échantillon pour cette étude, le chiffre de 650 participantes reflète la capacité du consortium en termes de recrutement compte tenu du budget et du temps alloué au projet. La puissance statistique permettra de détecter des amplitudes d'effet de 1,25-1,50 et plus.

La présente estimation de la puissance statistique est basée sur celle de Hsieh et al (33) pour les modèles de régression logistique en considérant différents scénarios réalistes de prévalence qui peuvent être attendus dans l'étude POPENDO (Tableau 2). L'analyse principale sera menée sur la totalité des patientes recrutées (n=650), dichotomisées sur la base : a) du stade et du type d'endométriose, b) du niveau de gravité anatomique, et c) de la gravité de plusieurs types de symptômes douloureux (dysménorrhées, douleurs abdominales, dyspareunies, dyschézies, dysuries, douleurs neuropathiques) au cours de la vie. Globalement, nous nous attendons à une proportion élevée de ces événements, principalement entre 0,5 et 0,4, ce qui permettrait d'identifier les associations les plus légères avec des OR supérieurs à 1,25 avec une puissance de 0,8 et un alpha de 0,05. Pour les

différentes analyses de stratification, les sous-groupes résultants sont susceptibles d'aboutir à des tailles d'échantillon comprises entre 250 et 125, garantissant la détection d'effets modérés avec des OR respectifs de 1,5 et 1,75 à des niveaux similaires de distribution de la sévérité. La taille de l'échantillon de ces sous-groupes pourrait bien représenter les strates de population les plus fréquentes, par exemple en fonction du niveau d'éducation (12-14 ans) ou de l'IMC (<25 kg/m<sup>2</sup>, >25 kg/m<sup>2</sup>). Des groupes minoritaires avec des tailles d'échantillon de 65 permettraient encore de caractériser correctement les associations modérées/plus fortes avec un OR >2.

Il est important de noter que les études précédentes sur le risque d'endométriose portaient principalement sur des échantillons de petite taille (<200 sujets, y compris les témoins, et ~250 cas au mieux) et ont permis de détecter des ORs de 1,23-1,70 pour les doses les plus élevées de polluants en relation avec le risque d'endométriose, et les tailles d'effet liées à la sévérité de la maladie étaient importantes (ORs de 1,86, 2,58 et 3,0 pour le PFOS, le PFOA et les PCB de type dioxine, respectivement pour les analyses restreintes aux stades III-IV de la maladie). En outre, comme cette étude sera la première à examiner l'impact de l'exposition aux POPs sur la sévérité de l'endométriose, elle constituera une très bonne base pour de futurs projets sur les marqueurs les plus prometteurs identifiés, qui pourraient être analysés à l'aide d'un échantillon et d'un consortium plus importants, par exemple dans le cadre d'un projet Horizon Europe.

### 12.3. Description du plan d'analyse statistique

La sévérité de l'endométriose sera d'abord explorée en utilisant les 2 définitions suivantes :

- 1) le stade et le type d'endométriose,
- 2) la sévérité des symptômes douloureux évaluée à l'aide d'une échelle numérique à différentes périodes de la vie.

Ensuite, elle sera évaluée en utilisant la sévérité telle que définie par les données radiologiques codées par l'équipe 3.

Étant donné qu'il n'existe actuellement aucune classification anatomique acceptée de la sévérité de la maladie par imagerie, nous testerons différentes approches pour évaluer la sévérité basée sur l'IRM :

- 1) le nombre de caractéristiques anatomiques affectées par les lésions d'endométriose (sur 21 structures anatomiques, analysé à l'aide de modèles de régression linéaire et/ou en quantiles à l'aide de modèles de régression logistique polytomique) ;
- 2) le nombre de segments anatomiques affectés (analysés après regroupement des catégories (profond : segments 1-2 ; latéral/moyen : segments 3-4 ; superficiel : segment 5), en utilisant des modèles de régression logistique polytomique) ;
- 3) la classification ENZIAN basée sur l'IRM (nombre de compartiments avec un grade 3 : <1, 1-2, ou 3 et +, analysé à l'aide de modèles de régression logistique polytomique) ;
- 4) le type d'endométriose au diagnostic confirmé par IRM ;
- 5) la taille des endométrioses chez les patientes souffrant de ce type d'endométriose.

Étant donné les relations complexes entre l'adiposité, les lipides sériques et l'endométriose, différents scénarios causaux seront pris en compte pour ajuster les biomarqueurs. Nous caractériserons d'abord les associations des lipides sériques avec la gravité de l'endométriose ; ensuite, 3 approches principales seront considérées pour une évaluation complète et pour minimiser les biais dans les modèles avec des biomarqueurs continus : la normalisation des lipides, l'ajustement des covariables liées aux lipides et le modèle à deux étapes (34).

Les taux sériques de PCB, POC, PFAS et BFR seront analysés en quartiles. Les modèles seront ajustés au minimum pour l'âge et l'adiposité (lipides sanguins, IMC) ; d'autres facteurs de confusion potentiels seront identifiés et comprendront a priori des facteurs socioéconomiques, le tabagisme, l'alcool et l'activité physique. Des tests d'interaction seront effectués a priori en fonction de l'IMC et, lors de l'évaluation de la sévérité des symptômes de douleur, du type de douleur nociceptive/neuropathique.

Des modèles de polluants multiples seront développés en utilisant des méthodes établies capables d'identifier l'effet combiné (linéaire et non linéaire) de variables hautement corrélées et de leurs interactions. À ce jour, 2 approches principales ont été proposées et sont couramment utilisées pour les effets des mélanges dans les études épidémiologiques :

#### Bayesian kernel machine regression (BKMR)

L'approche BKRM est une approche puissante utilisant un modèle bayésien flexible permettant de tenir compte des interactions et des effets non linéaires pour identifier les effets cumulatifs des mélanges sur les résultats continus et binomiaux en ajustant de manière paramétrique les variables de confusion (35). Le « noyau gaussien » permet l'intégration d'un large éventail de formes fonctionnelles sous-jacentes, y compris les interactions non additives, sans spécifier la forme des courbes d'exposition-réponse individuelles ou l'existence d'interactions entre les membres du mélange. L'extension avec une sélection hiérarchique des variables estime l'importance (c'est-à-dire la probabilité d'inclusion postérieure) des groupes d'expositions hautement corrélées ainsi que des substances chimiques individuelles au sein du groupe, permettant de sélectionner une exposition dans un groupe d'expositions hautement corrélées. La méthode a été largement utilisée dans la recherche épidémiologique sur les polluants chimiques, devenant l'une des approches de polluants multiples les plus appliquées ces dernières années.

#### **Weighted Quantile Sum regression (WQSR)**

La méthode WQSR est une méthode plus simple dans laquelle les expositions sont combinées en un index pondéré empiriquement, ce qui fournit à la fois des estimations des effets sur la santé du mélange et des indicateurs d'importance de l'exposition (c'est-à-dire des poids), facilement interprétables en termes d'identification de la gravité (36). L'approche est limitée pour identifier les effets sous l'hypothèse d'homogénéité directionnelle. Dans les cas où le mélange peut être composé de substances chimiques ayant des effets nocifs et bénéfiques (par exemple, une interaction négative), l'extension Quantile g-computation (QGC) peut être appliquée avec succès pour identifier les effets conjoints (37). Les limitations de ces approches sont la linéarité des associations, que la méthode BKMR peut surpasser.

Dans le cadre du présent projet, nous proposons de combiner les deux méthodes pour mieux caractériser les fonctions exposition-gravité, fournissant des résultats interprétables.

Le délai prévisionnel de réalisation de ces analyses est de 3 ans.

#### *12.3.1. Analyses du critère d'évaluation (de jugement) principal*

Les analyses seront effectuées par régression logistique polytomique pour le type d'endométriose (DE et SPE vs. OMA, en testant à la fois des groupes exclusifs de chaque type et des groupes mixtes),

Chaque caractéristique sera analysée dans des modèles bruts (modèle 1), des modèles ajustés sur l'âge (modèle 2), des modèles ajustés sur l'âge et sur des facteurs socio-économiques (modèle 3), et des modèles entièrement ajustés (modèle 4), qui seront construits en sélectionnant les facteurs ayant des associations statistiquement significatives avec la sévérité dans le modèle 3. Des tests d'interaction seront effectués en fonction du niveau socio-économique, du type de douleur nociceptive/neuropathique et de l'IMC.

#### *12.3.2. Analyses des critères d'évaluation (de jugement) secondaires*

Lorsque les données d'imagerie seront disponibles, les analyses décrites dans le point 12.3.1 seront répétées en utilisant la sévérité définie par la cartographie pelvienne. La distance anogénitale mesurée par IRM et le diamètre du ou des endométrions seront ajoutés comme potentiellement associés à la sévérité de la maladie.

Des analyses par régression logistique classique seront réalisées pour le stade de l'endométriose (stade III-IV vs. I-II) et des analyses par régression linéaire seront réalisées pour la sévérité des dysménorrhées, douleurs abdominales, dyspareunies, dyschézies, dysuries, et douleurs neuropathiques

## 13. CONFIDENTIALITE

### 13.1. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis des personnes

Dans le cadre de ce projet de recherche, un code confidentiel sera utilisé :

- Un identifiant POPENDO sera créé pour chaque participante de ce projet spécifique. Cet identifiant sera créé par l'équipe ComPaRe, il s'agira d'un code débutant par "POPENDO\_" suivi de 6 chiffres aléatoires, par exemple "POPENDO\_243567".

Une liste des 650 participantes sera créée et fournie au secrétariat du Centre de l'endométriose de l'Hôpital Paris Saint Joseph par ComPaRe (**équipe 2**). Seules la secrétaire, la sage-femme et l'infirmière chargées de la réalisation des prélèvements sanguins pourront conserver le lien entre l'identité codée des personnes se prêtant à la recherche et leurs nom, prénom et numéros de téléphone. La date de naissance des participantes ne sera pas indiquée, ComPaRe s'assurera qu'il n'y ait pas d'homonymie dans les noms et prénoms des participantes. Le cas échéant, le personnel de santé du Centre de l'endométriose sera informé et pourra distinguer les deux personnes à partir du numéro de téléphone. Cette liste sera conservée au Centre jusqu'au RDV de la dernière participante, puis supprimée. La sage-femme, l'investigatrice principale sera responsable de la conservation, de l'archivage et de la destruction de cette liste.

### 13.2. Modalités de respect de la confidentialité vis à vis de la recherche

En cours ou en fin de recherche, des attachés de recherche clinique et des auditeurs mandatés par le promoteur, ainsi que des inspecteurs des autorités de santé peuvent accéder aux données cliniques des participantes. Cet accès est uniquement autorisé pour vérifier les données recueillies par l'investigateur ou son équipe. Ces personnes sont soumises au secret professionnel et ne pourront pas divulguer les données personnelles des participants à la recherche.

Le secret professionnel s'impose à tout professionnel intervenant dans la recherche et représente un droit fondamental pour tout patient. Cependant, par dérogation, l'article L.1110-4 du CSP prévoit que les professionnels de santé de l'équipe de recherche et le médecin traitant puissent échanger les informations strictement nécessaires sur le patient, pour assurer la continuité des soins et du suivi, à condition que celui-ci ait donné son consentement. En effet, dans le cadre de certaines recherches, afin de garantir la sécurité et le suivi des patients, il peut s'avérer nécessaire que le médecin traitant soit informé de la participation de son patient à une recherche ainsi que des éventuels traitements concomitants interdits, sauf si ce dernier s'y oppose.

## 14. COMMUNICATION

En respect des engagements pris par l'Inserm et des obligations réglementaires, toute recherche promue par l'Inserm est enregistrée sur un site public : EUDRACT pour les recherches médicamenteuses, et en règle générale sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) pour l'ensemble des autres recherches.

### 14.1. Modalités relatives au résumé du rapport final et au rapport final

Une fois la recherche terminée, un rapport final des résultats est établi dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche dans l'ensemble des pays où elle a été menée.

Le **rapport final** de la recherche est un document écrit, suffisamment détaillé pour permettre de comprendre le déroulement de la recherche et d'émettre un jugement objectif sur la qualité des données de cette recherche. Il est rédigé, en collaboration, par le coordonnateur et le biostatisticien de cette recherche et soumis à tous les investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus est obtenu, la version finale est avalisée par la signature de chacun des investigateurs et tenu à disposition du Pôle de Recherche Clinique. Il ne sera adressé à l'ANSM qu'à sa demande.

Ce rapport comprend un **résumé des résultats** rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente. Le résumé est validé et transmis par l'Inserm à l'autorité compétente et au CPP selon les modalités établies pour chaque type de recherche. Cette transmission doit être réalisée dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche dans l'ensemble des pays où il a été mené.

## 14.2. Modalités relatives à la publication des résultats

Toutes les données recueillies au cours de cette recherche sont la responsabilité de l'Inserm et de l'AP-HP et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit de ces derniers.

Les résultats sont publiés après analyse finale sous la forme d'articles scientifiques dans des revues à comité de lecture, exposés lors de conférences nationales et internationales. Toute publication ou communication (orale ou écrite) est décidée d'un commun accord entre les investigateurs coordonnateurs et principaux, les responsables scientifiques et le promoteur et respectera les recommandations internationales : "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals" (<http://www.icmje.org/recommendations>).

Toute publication doit suivre les règles présentes dans la charte des publications définie par AVIESAN. La mention de l'origine du financement, des autorisations des autorités compétentes, du consentement des participants doit apparaître dans les remerciements selon le modèle suggéré ci-dessous :

\*/Ethics statement \*/This study is part of clinical trial \*\*\*\*CXX-XX\*\* sponsored by Inserm. It was granted approval by local Ethics Committee or "Comité de Protection des Personnes" on ---\*\*\*\*DATE\*\*---, authorized by the French authorities (\*\*\*\*ANSM\*\* \*\*\*\*NB\*\*), and registered in a public trials registry (\*\*\*\*CT XXXX\*\*). All study participants gave their informed, consent (written or not) or non opposition to participation, in line with French regulations.

En respect des engagements pris par l'Inserm et des obligations réglementaires les résultats seront publiés sur le site public sur lequel aura été enregistré la recherche.

Afin de respecter le principe de science ouverte et de renforcer l'accès ouvert aux publications Inserm, les auteurs sont invités à déposer les articles publiés présentant les résultats de la recherche dans HAL ([archives-ouvertes.fr](http://archives-ouvertes.fr)) (archive ouverte nationale destinée au recueil, à la mise à disposition et à la préservation de la production scientifique française).

## 14.3. Information des participants sur son évolution et ses résultats globaux

Les participantes recevront des nouvelles du projet via les lettres d'information envoyées par la plateforme de ComPaRe. Ces informations seront également publiées sur le site internet de ComPaRe : [compare.aphp.fr](http://compare.aphp.fr).

A l'issue de la recherche, il est éthique d'informer les personnes qui s'y sont prêtées sur ses résultats globaux. Les participantes seront informées par mail des résultats de cette recherche. Tous les chercheurs qui mènent des études de recherche avec ComPaRe s'engagent à produire un résumé vulgarisé en français de la publication de la recherche à destination des patients de la cohorte. Cet engagement, demandé par les administrateurs de ComPaRe, sera appliqué dans le cadre de ce projet. L'équipe ComPaRe enverra par mail ces résultats de POPENDO aux participantes.

## 14.4. Information des personnes sur leurs données de santé en cours et après la recherche

Le participant est informé de son droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, détenues par l'investigateur ou, le cas échéant, le médecin ou la personne qualifiée qui le représente.

#### **14.5. Communication grand public**

Toutes les communications grand public dans tous les médias issus ou à propos de cette recherche seront adressées avant publication au Pôle Recherche Clinique et au Département de l'information scientifique et de la communication (DISC) de l'Inserm.

### **15. PROTECTION DES PERSONNES**

#### **15.1. Justification éthique du protocole**

La recherche est menée dans le respect des dispositions prévues à l'article L.1121-2 du Code de la santé publique.

Pour les participantes les risques sont liés au prélèvement sanguin :

- Des douleurs légères à modérées avec l'introduction de l'aiguille ;
- Un hématome au niveau du site de ponction ;
- Un malaise pouvant être causé par la vue du sang, le stress ou autre raison ;
- Un risque infectieux

La douleur des participantes devra être considérée, et si nécessaire, la professionnelle pourra passer le relais à une autre personne en capacité d'effectuer le prélèvement, en particulier chez les participantes qui ont des veines difficiles à localiser.

En cas d'apparition d'hématome, des conseils seront donnés à la participante (surveillance, application de glace, résorption spontanée après quelques jours, consultation médicale si nécessaire). Pour limiter au maximum ce risque, une pression forte de quelques minutes sera exercée au niveau du point de ponction par la professionnelle préleveuse, puis la participante.

Si la participante fait un malaise après le prélèvement, elle sera immédiatement mise en position allongée avec les jambes surélevées. Ensuite, elle restera assise pendant quelques minutes pour se reposer et sera surveillée par les professionnels de santé pour s'assurer de son rétablissement avant de quitter les lieux.

Même si des procédures strictes d'asepsie sont appliquées lors d'un prélèvement sanguin, le risque infectieux ne peut être écarté. En cas de suspicion d'infection suite à la prise de sang, la participante devra obtenir une évaluation médicale et recevoir les soins nécessaires. Cet événement indésirable sera déclaré par l'établissement.

Les avantages attendus pour les participantes à cette recherche se résument principalement à la satisfaction de contribuer à la science et à la prise de conscience d'un sujet d'actualité. En s'engageant dans une recherche sur les POPs et l'endométriose, les participantes offrent une précieuse contribution à la recherche en aidant les chercheurs à collecter des données et à examiner d'éventuelles associations. C'est également l'opportunité de s'informer sur les POPs et leur possible impact sur la santé des femmes.

Il est important de souligner que le rendez-vous prévu à l'Hôpital Paris Saint Joseph pour le prélèvement sanguin n'est pas un rdv de suivi médical de la maladie. Cet établissement est réputé pour son suivi de l'endométriose, mais il est victime de longs délais d'attente pour les rendez-vous médicaux avec des spécialistes de l'endométriose. Il convient de noter que la participation à cette étude n'offre pas un accès plus rapide à de tels rendez-vous médicaux. Les participantes seront dûment informées de cette réalité.

#### **Adéquation du lieu à la recherche**

Conformément à l'article L1121-13 du Code de la santé publique, la recherche sera réalisée dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent.

Les participantes seront reçues au sein d'un hôpital, et de ce fait, les conditions relatives aux moyens humains, matériels et techniques seront assurées. Si un incident devait se produire, les participantes bénéficieraient de tous les moyens humains et techniques de l'hôpital pour garantir leur sécurité conformément aux règles d'hygiène et de sécurité en vigueur et dans le respect de l'intégrité du patient.

## **15.2. Dispositions éthiques et réglementaires**

La recherche sera menée dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment des dispositions relatives aux recherches impliquant la personne humaine prévues aux articles L 1121-1 et suivants du Code de la santé publique, des lois de Bioéthique, de la loi Informatique et Libertés, du règlement général sur la protection des données, de la déclaration d'Helsinki, et du présent protocole.

L'investigateur s'engage à mener la recherche conformément à ces dispositions éthiques et réglementaires. Il est conscient que tous les documents ainsi que toutes les données relatives à la recherche pourront faire l'objet d'audits et d'inspections réalisées dans le respect du secret professionnel et sans que puisse être opposé le secret médical.

## **15.3. Comité de Protection des Personnes (CPP)**

Avant de réaliser la recherche, le promoteur soumet le projet à l'avis d'un comité de protection des personnes désigné de manière aléatoire dans des conditions prévues à l'article L. 1123-14 du Code de la santé publique et lui fournira pour cela tous les renseignements nécessaires.

La recherche ne pourra débuter que lorsque l'Inserm aura été informé de l'avis favorable sans réserve délivré par le CPP à propos du protocole soumis et sous réserve de l'obtention de toute autre autorisation nécessaire à la mise en œuvre du projet. Cet avis comportera le titre et le numéro du protocole attribué par le promoteur, les documents examinés, ainsi que la date de son examen et la liste des membres du CPP y ayant participé.

Le promoteur informera le CPP de tous les amendements ultérieurs.

## **15.4. Cnil**

Cette recherche est menée conformément à la méthodologie de référence MR 001 homologuée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (Cnil) le 3 mai 2018 et à laquelle l'Inserm s'est engagé à se conformer (récépissé n° 2211062 v 0 du 15 janvier 2019).

## **15.5. Assurance et financements**

L'Inserm, en tant que promoteur, a souscrit pour toute la durée de la recherche un contrat d'assurance en responsabilité civile sous le numéro **XXX**, conformément aux dispositions légales et réglementaires françaises sur les recherches de catégorie 2°.

## **15.6. Indemnisation en compensation de contraintes subies et remboursement de frais**

Les personnes participant à cette recherche ne percevront pas d'indemnisation. En revanche, pour les remercier de leur participation à cette recherche, un sac de goodies d'une valeur de 10 euros sera remis à chaque participante lors de son passage au centre de l'endométriose de l'Hôpital Paris St Joseph. Un encas sera prévu dans le sac de goodies.

## 16. ASSURANCE QUALITE

### 16.1. Description

Le rôle de l'assurance qualité est de garantir la sécurité des personnes qui se prêtent aux recherches impliquant la personne humaine et d'assurer la crédibilité des données issues de ces recherches et leur reconnaissance par la communauté médicale et scientifique.

L'investigateur est le garant de la qualité du déroulement de la recherche. Elle est encadrée selon les procédures standards de l'Inserm et les procédures spécifiques à la recherche le cas échéant. Toutes les procédures spécifiques de la recherche doivent être validées par le promoteur.

### 16.2. Monitoring (contrôle qualité de la recherche)

Un plan de monitoring est établi par le promoteur. Il est établi en fonction de l'évaluation du risque de la recherche par le promoteur. Il précise les modalités d'ouverture, de visite et de clôture du centre investigateur ainsi que les modalités de surveillance de la recherche.

Les représentants du promoteur effectueront un suivi des visites dans le centre investigateur en fonction du rythme des inclusions et du plan de monitoring.

## 17. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE

Toute demande de modification de la recherche par rapport au projet de recherche initialement autorisé doit être soumise, par l'investigateur coordonnateur, pour avis, au promoteur.

Les modalités de soumission sont disponibles sur l'intranet de l'Inserm.

Après avis favorable, l'Inserm mettra en œuvre les procédures administratives réglementaires nécessaires à l'obtention de l'approbation de ces modifications substantielles par le CPP et/ou de l'autorité administrative compétente.

## 18. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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. 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 Aug;51:111–8.
4. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *J Clin Med*. 2020 Feb 10;9(2).
5. 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 May;27(5):1292–9.
6. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jul 19;4(1):9.
7. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927 Mar;3(2):93-110.43.
8. Cano-Sancho G, Ploteau S, Matta K, Adoamnei E, Louis GB, Mendiola J, et al. Human epidemiological evidence about the associations between exposure to organochlorine chemicals and endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2019 Feb;123:209–23.
9. Wang B, Zhang R, Jin F, Lou H, Mao Y, Zhu W, et al. Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women. *Environ Int*. 2017 May;102:207–12.
10. Gm L, Cm P, Z C, Mi H, Ms C, R S, et al. Perfluorochemicals and endometriosis: the ENDO

- study. *Epidemiology* (Cambridge, Mass) [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Jul 24];23(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992575/>
11. Campbell S, Raza M, Pollack AZ. Perfluoroalkyl substances and endometriosis in US women in NHANES 2003-2006. *Reprod Toxicol*. 2016 Oct;65:230–5.
  12. Jones KC, de Voogt P. Persistent organic pollutants (POPs): state of the science. *Environ Pollut*. 1999;100(1–3):209–21.
  13. Simsa P, Mihalyi A, Schoeters G, Koppen G, Kyama CM, Den Hond EM, et al. Increased exposure to dioxin-like compounds is associated with endometriosis in a case-control study in women. *Reprod Biomed Online*. 2010 May;20(5):681–8.
  14. Matta K, Koual M, Ploteau S, Coumoul X, Audouze K, Le Bizec B, et al. Associations between Exposure to Organochlorine Chemicals and Endometriosis: A Systematic Review of Experimental Studies and Integration of Epidemiological Evidence. *Environ Health Perspect*. 2021 Jul 26;129(7):076003.
  15. Sirohi D, Al Ramadhani R, Knibbs LD. Environmental exposures to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and their role in endometriosis: a systematic literature review. *Rev Environ Health*. 2021 Mar 26;36(1):101–15.
  16. Ploteau S, Antignac JP, Volteau C, Marchand P, Vénisseau A, Vacher V, et al. Distribution of persistent organic pollutants in serum, omental, and parietal adipose tissue of French women with deep infiltrating endometriosis and circulating versus stored ratio as new marker of exposure. *Environ Int*. 2016 Dec;97:125–36.
  17. Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Aug;8(8):703–18.
  18. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1415–23.
  19. Di Paola V, Manfredi R, Castelli F, Negrelli R, Mehrabi S, Pozzi Mucelli R. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. *Eur J Radiol*. 2015 Apr;84(4):568–74.
  20. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RHN, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Human Reproduction* (Oxford, England). 2015 Apr;30(4):963.
  21. Akins JR, Waldrep K, Bernert JT. The estimation of total serum lipids by a completely enzymatic “summation” method. *Clin Chim Acta*. 1989 Oct 16;184(3):219–26.
  22. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:8–13.
  23. Mario Muselli, Emiliano Petrucci. Factors associated with chronic pelvic pain in women with endometriosis: A national study on clinical and sociodemographic characteristics, lifestyles, quality of life, and perceptions of quality of care, during the COVID-19 pandemic. *Womens Health* [Internet]. 2024 Dec [cited 2024 Mar 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10919124/>
  24. Campbell DJT, Ronksley PE, Manns BJ, Tonelli M, Sanmartin C, Weaver RG, et al. The association of income with health behavior change and disease monitoring among patients with chronic disease. *PLoS One*. 2014;9(4):e94007.
  25. Yosef A, Allaire C, Williams C, Ahmed AG, Al-Hussaini T, Abdellah MS, et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):760.e1-760.e14.
  26. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Aug;209(2):106.e1-10.
  27. Tiede W, Magerl W, Baumgärtner U, Durrer B, Ehlert U, Treede RD. Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain*. 2010 Jan;148(1):36–42.
  28. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, Caspani O, Magerl W, Kennedy JD, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain*. 2013 Sep;154(9):1613–21.
  29. Ensari I, Lipsky-Gorman S, Horan EN, Bakken S, Elhadad N. Associations between physical exercise patterns and pain symptoms in individuals with endometriosis: a cross-sectional mHealth-based investigation. *BMJ Open*. 2022 Jul 18;12(7):e059280.
  30. Tang Y, Zhao M, Lin L, Gao Y, Chen GQ, Chen S, 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 Sep 6;10(9):e037095.
  31. Peters M, Mikeltadze I, Karro H, Saare M, Estonian Biobank Research Team, Salumets A, et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: similarities and differences in the spectrum of

comorbidities. *Hum Reprod.* 2022 Aug 25;37(9):2186–96.

32. Pundir J, Omanwa K, Kovoor E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2017 Jul 1;24(5):747–56.

33. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med.* 1998 Jul 30;17(14):1623–34.

34. Cano-Sancho G, Labrune L, Ploteau S, Marchand P, Le Bizec B, Antignac JP. The challenging use and interpretation of circulating biomarkers of exposure to persistent organic pollutants in environmental health: Comparison of lipid adjustment approaches in a case study related to endometriosis. *Chemosphere.* 2018 Jun;200:388–96.

35. Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, Christiani DC, Wright RO, Mazumdar M, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostatistics.* 2015 Jul;16(3):493–508.

36. Carrico C, Gennings C, Wheeler DC, Factor-Litvak P. Characterization of Weighted Quantile Sum Regression for Highly Correlated Data in a Risk Analysis Setting. *J Agric Biol Environ Stat.* 2015 Mar;20(1):100–20.

37. Keil AP, Buckley JP, O'Brien KM, Ferguson KK, Zhao S, White AJ. A Quantile-Based g-Computation Approach to Addressing the Effects of Exposure Mixtures. *Environ Health Perspect.* 2020 Apr;128(4):47004.

19. ANNEXES (A COMPLETER PAR LE PROMOTEUR)