



Intérêt et propriétés du Sexual Activity Questionnaire (SAQ) pour la mesure de la fonction sexuelle dans la prise en charge thérapeutique des patientes souffrant d'endométriose

Anne Oppenheimer

► To cite this version:

Anne Oppenheimer. Intérêt et propriétés du Sexual Activity Questionnaire (SAQ) pour la mesure de la fonction sexuelle dans la prise en charge thérapeutique des patientes souffrant d'endométriose. Gynécologie et obstétrique. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR014 . tel-03899640

HAL Id: tel-03899640

<https://theses.hal.science/tel-03899640>

Submitted on 15 Dec 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Intérêt et propriétés du *Sexual Activity Questionnaire* (SAQ) pour la mesure de la fonction sexuelle dans la prise en charge thérapeutique des patientes souffrant d'endométriose

Interest and properties of the Sexual Activity Questionnaire (SAQ) for the measurement of sexual function in the therapeutic management of patients suffering from endometriosis

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570, Santé Publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Santé publique-épidémiologie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, UVSQ, Risques cliniques et sécurité en santé des femmes et en santé périnatale (RISCQ),
78180, Montigny-Le-Bretonneux, France

Référent : Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

**Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay,
Le 16/9/2021, par**

Anne OPPENHEIMER

Composition du Jury

Michelle NISOLLE

Professeure des universités,
Université de Liège

Présidente

Blandine COURBIERE

Professeure, Université de Marseille

Rapporteur & Examinatrice

Agnès DECHARTRES

Professeure, Université de Sorbonne

Rapporteur & Examinatrice

Charles CHAPRON

Professeur, Université Paris V

Examineur

Marina KVASKOFF

Docteure, Université Paris Saclays

Examinatrice

Nathalie MASSIN

Professeure, Université de Créteil

Examinatrice

Direction de la Thèse

Arnaud FAUCONNIER

Professeur, Université UVSQ

Directeur de Thèse

A mon Père,

REMERCIEMENTS

A Madame la Présidente :

Madame la Professeure Michelle NISOLLE que je remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le Jury de cette Thèse.

A mes Rapporteurs :

Madame la Professeure Agnès DECHARTRES
Madame la Professeure Blandine COURBIERE

Je vous remercie profondément pour le temps accordé pour le perfectionnement de mon travail.

Recevez mesdames le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect pour avoir accepté d'évaluer cette Thèse et de faire partie des membres de mon Jury de Thèse.

Aux autres membres du Jury et Examineurs :

Madame la Professeure Nathalie MASSIN
Madame la Docteure Marina KVASKOFF
Monsieur le Professeur Charles CHAPRON

Veillez mesdames, monsieur, trouver ici l'expression de ma sincère gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

Une pensée toute particulière à Nathalie MASSIN qui m'a accompagnée dans mes premiers pas en Aide Médicale à la Procréation.

Au Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Arnaud FAUCONNIER que je remercie infiniment pour m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche. Je le remercie sincèrement du temps précieux qu'il m'a accordé, de sa disponibilité et de ses conseils pour essayer de faire de moi « une épidémiologiste et non une clinicienne ». Veuillez trouver monsieur le témoignage de ma reconnaissance.

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Raphaëlle VARRASO, et à Monsieur le Docteur Laurent RIGAL, mes référents de l'école doctorale, à qui je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance pour leur écoute. Ils m'ont suivi tout le long de ma Thèse et ont veillé à que tout se passe au mieux. Je suis consciente que c'est une chance.

A mon équipe d'accueil à l'Unité de Recherche Clinique, et tout particulièrement à Cyril Huchon, Adeline et Joseph (merci à Adeline pour son assistance et son écoute, merci à Joseph pour son soutien, son aide au recueil des données, tout au long de ses 4 ans de Master 2 et Thèse).

Au Professeur Pierre Panel pour son aide au recueil des données.

A la Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation de Versailles et au Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy pour leur aide à la collecte des données.

A mes amis statisticiens de Master 2, Anne B et Luc H, pour leur aide dans l'écriture R. A mes collègues statisticiens et notamment Stéphane Verdun.

Au Professeur Alexandra BENACHI à qui je tiens à exprimer toute ma reconnaissance pour le temps disponible qu'elle m'a accordé pour que je puisse mener à bien mon Master 2 et ma Thèse de Sciences et pour sa confiance qui m'a permis de travailler au sein de son équipe.

Au Professeur Xavier DEFFIEUX que je tiens à remercier pour m'avoir présenté son équipe de recherche et d'avoir accepté que je travaille à ses côtés dans cette même équipe. Je suis très heureuse de travailler à ses côtés et le remercie pour ses conseils au quotidien.

Au Professeur Michael GRYNBERG pour le temps disponible qu'il m'a accordé afin que je puisse mener à bien cette Thèse de Sciences. Je suis très heureuse de travailler au sein de son équipe.

DÉDICACE

A tous mes collègues de Médecine et Biologie de la Reproduction de l'Hôpital Universitaire Antoine Béchère et mes collègues de Gynécologie-Obstétrique avec qui je suis heureuse et avec qui j'ai la chance de travailler chaque jour.

A Vanessa pour le plaisir que j'ai à travailler à ses côtés au quotidien.

A Valérie pour son soutien tout au long de cette Thèse.

A Huguette.

A ma mère pour son soutien et son encouragement depuis toujours dans tout ce que j'entreprends.

A mon mari pour toute son aide précieuse, son soutien et son implication chaque jour (seul lui pourra comprendre...).

A Amandine et Thibault, mes trésors....

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
REMERCIEMENTS.....	4
DÉDICACE	5
FIGURES	10
TABLEAUX.....	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
ABRÉVIATIONS	11
PUBLICATIONS LIÉES A LA THÈSE.....	13
I. ENDOMÉTRIOSE- GÉNÉRALITÉS.....	14
I.1 Introduction - Définition - Épidémiologie- Physiopathologie et Histoire naturelle..	14
I.1.1 Définition.....	14
I.1.2 Physiopathologie et Histoire naturelle.....	15
I.2 Endométriose- Symptômes.....	17
I.3 Lésions d'endométriose profonde - Mécanismes de la douleur.....	18
I.4 Endométriose - Méthodes diagnostiques	21
I.5 Endométriose- Traitements	22
I.5.1 Traitement Hormonal	23
I.5.2 Traitement Chirurgical	27
I.5.3 Traitements Complémentaires	28
I.5.4 Collaboration des patientes.....	29
I.6 Le « fardeau de l'endométriose » - Qualité de vie et Handicap des femmes atteintes d'endométriose	29
I.6.1 Diagnostic tardif	29
I.6.2 Impact dimension physique et psychique	30
I.6.3 Impact social, vie amoureuse, travail et qualité de vie.....	30
II. SEXUALITÉ DES FEMMES PORTEUSES D'ENDOMÉTRIOSE.....	32
II.1 Santé sexuelle - Sexualité- Dysfonction sexuelle - Définitions	32
II.1.1 Santé sexuelle.....	32
II.1.2 Dysfonction sexuelle	32
II.2. Impact des lésions d'endométriose profondes sur la dyspareunie et la sexualité..	34
II.3 Autres mécanismes douloureux : adhérences, rétroversion.....	35
II.4 Intrication douleur et dysfonction sexuelle.....	36
II.5 Impact de l'endométriose sur la vie intime et la vie couple.....	37
II.6 Impact de l'infertilité de l'endométriose sur la vie sexuelle.....	39
II.7 Impact des traitements de l'endométriose sur la sexualité	40
II.7.1 Impact positif des traitements médicaux	40
II.7.2 Impact négatif des traitements médicaux	42
II.7.3 Impact positif des traitements chirurgicaux	44
II.7.4 Impact négatif des traitements chirurgicaux	47

III. Patients Reported Outcome (PRO) ou Mesure rapportée par les patientes chez les patientes atteintes d'endométriose	49
III.1 Généralités Patients Reported Outcome (PRO)	49
III.1.1 Définition des PRO et place des PRO dans les critères de jugement.....	49
III.1.2. Intérêts et importance des <i>Patients Reported Outcomes</i> dans l'endométriose	51
III.1.3 Méthodes de développement des PRO et validation psychométrique - Initiative COSMIN	52
III.1.4 Outils de mesure génériques ou spécifiques dans l'endométriose.....	58
III.2 Évaluation de la douleur et des symptômes douloureux chez les femmes souffrant d'endométriose	59
III.3 Évaluation de l'impact sur différents aspects de la vie des femmes souffrant d'endométriose	61
III.4 Évaluation de la qualité de vie des patientes souffrant d'endométriose.....	62
III.5 Évaluation de la fonction sexuelle chez les femmes souffrant d'endométriose.....	65
IV. PROJET DE RECHERCHES.....	93
IV.1. Problématique.....	93
IV.2 Hypothèses de la Thèse.....	96
IV.3 Objectifs de la Thèse.....	97
V. Sources de données - Projet ENDOQUAL	98
V.1 Critères d'inclusion dans la base de données ENDOQUAL.....	99
V.2 Critères de non-inclusion dans la base de données ENDOQUAL.....	99
V.3 Déroulement du projet ENDOQUAL	99
V.4 Aspects éthiques et réglementaires	101
VI. REVUE DE LITTÉRATURE SUR LES QUESTIONNAIRES SEXUELS	102
VI.1 Matériels et Méthodes	103
VI.1.1 Stratégie de recherche et sélection d'articles.....	103
VI.1.2 Critères d'éligibilité des articles	104
Les études éligibles étaient des essais cliniques ou des études observationnelles publiés en anglais et/ou en français, incluant :	104
VI.1.3 Sélection des études.....	105
VI.1.4 Collecte de données	106
VI.1.5 Évaluation des études et des propriétés de mesure suivant le manuel COSMIN	106
VI.1.6 Enregistrement	109
VI.2 Résultats	110
VI.3 Discussion	125
VII. Validation du Sexual Activity Questionnaire.....	128
VII.1 Hypothèses et objectifs.....	128
VII.2 Matériels et Méthodes.....	129
VII.2.1 Données	129
VII.2.2 Stratégies d'analyse.....	129
VII.2.2.1 Analyse descriptive.....	129
VII.3 Principaux résultats.....	136
VII.3.1 Analyse descriptive	136
VII.3.2 Analyse de la structure dimensionnelle du questionnaire SAQ - Validité de structure.....	139
VII.3.3 Cohérence interne	140
VII.3.4 Calcul des scores	141

VII.3.5 Relation entre le score SAQ et son environnement- Validité de construit	141
VII.3.6 Étude de la sensibilité aux changements	144
VII.3.7 Évaluation de la différence minimale cliniquement importante (MCID)	146
VII.3.8 Analyse de sensibilité	147
VII.4 Discussion.....	147
VII.4.1 Forces et faiblesses de l'étude	148
VII.4.2 Implications	150
VII.5 Conclusion	151
VIII. UTILISATION DU SAQ- IMPACT DES MACROPROGESTATIFS SUR LA FONCTION SEXUELLE DES PATIENTES TRAITEES POUR ENDOMETRIOSE	152
VIII.1 Introduction - Progestatifs.....	152
VIII.2 Matériels et méthodes	153
VIII.2.1 Données.....	153
VIII.2.2 Populations (cf Design Chapitre V)	153
VIII.2.3 Critères de jugement	154
VIII.2.4 Analyses statistiques.....	154
VIII.3 Résultats	156
VIII.4 Discussion	162
IX. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	167
IX.1 Synthèse et limites	167
IX.1.1 Synthèse	167
IX.2 Perspectives	172
IX.2.1 Développement d'un ensemble de critères de jugement recommandés et d'un ensemble d'outils de mesure recommandés (<i>core outcome sets</i> et des <i>core outcome measures</i>) dans l'endométriose.....	172
IX.2.2 Le questionnaire sexuel comme outil numérique d'aide à la décision (contribution en santé) ?	175
X. CONCLUSION DE LA THÈSE	178
XI. REFERENCES.....	182
ANNEXES.....	205
Annexe I	205
Supplementary Data 1- Human Reprod	215
Sexual Activity Questionnaire (SAQ): English version	215
Sexual Activity Questionnaire (SAQ): French version	217
Supplementary Data 2- Sexual Clinical Global Impression Improvement scale	220
Supplementary Data 3- Estimation of the MID by step-wise triangulation.....	221
Supplementary Table SI Baseline characteristics according to whether patients were sexually active or not	222
Supplementary Table SII Relationship between SAQ score and numerical variables.....	223
Supplementary Table SIII Relationship between SAQ score and categorical variables.....	224
Supplementary Table SIV Descriptive analyses of the 10 items of SAQ-F in the subpopulation of patients who completed all 10 items of the SAQ-F (n=243) (Sensitivity analysis).....	225
Annexe II.....	226

Tableau S1.....	236
Annexe III.....	237
Annexe IV	257
<i>Résumé :.....</i>	281
<i>Abstract:.....</i>	281

FIGURES ET TABLEAUX

FIGURE 1. FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES ET MOLECULAIRES IMPLIQUES DANS LE DEVELOPPEMENT DE L'ENDOMETRIOSE.....	16
TABLEAU 1. PROGESTATIFS DE SYNTHESE AVEC LEURS ACTIVITES.....	24
FIGURE 2. MODELE DE WILSON ET CLEARLY.....	50
FIGURE 3. QUALITES PSYCHOMETRIQUES DES MESURES RAPPORTEES PAR LE PATIENT (PATIENTS REPORTED OUTCOME).....	54
TABLEAU 2. DEFINITIONS ET CRITERES DE QUALITE D'UNE PROPRIETE DE MESURE.....	55
FIGURE 4. QUALITE DE VIE D'UNE PATIENTE SOUFFRANT ENDOMETRIOSE	62
FIGURE 5. FEMALE SEXUAL FUNCTION INDEX (FSFI).....	71
FIGURE 6. FSFI- SYSTEME DE CALCUL DU SCORE.....	72
FIGURE 7. FEMALE SEXUAL DISTRESS SCALE	73
FIGURE 8. SEXUAL HEALTH OUTCOMES IN WOMEN QUESTIONNAIRE.....	75
FIGURE 9. SEXUAL RATING SCALE.....	78
FIGURE 10. MCCOY FEMALE SEXUALITY QUESTIONNAIRE.....	83
TABLEAU 3. DESCRIPTION DE CHAQUE ITEM DU SAQ	91
FIGURE 11. DEROULEMENT ENDOQUAL	100
TABLEAU 4. GRADE MODIFIE POUR GRADER LA QUALITE DES PREUVES SELON COSMIN (ISSU DU COSMIN)	108
TABLEAU 5. INSTRUCTIONS POUR RETROGRADER EN FONCTION DES RISQUES DE BIAIS (ISSU DU COSMIN)	109
FIGURE 12. DIAGRAMME DE FLUX	111
TABLEAU 6. CARACTERISTIQUES DES ARTICLES SELECTIONNES	112
FIGURE 13. RISQUES DE BIAIS DES ETUDES SUR LES PROPRIETES DE MESURE SELON « COSMIN ».	117
TABLEAU 7. RESULTATS PAR PRO ET PAR PROPRIETES DE MESURE AVEC LES CRITERES DE TERWEE POOLLES, LES RISQUES DE BIAIS POOLLES ET LES NIVEAUX DE PREUVE POUR CHAQUE PROPRIETE DE MESURE DE CHAQUE PRO	119
TABLEAU 8. HYPOTHESES PREETABLIES.....	133
FIGURE 14. DIAGRAMME DE FLUX	137
TABLEAU 9. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES SEXUELLEMENT ACTIVES AVEC ENDOMETRIOSE CONFIRMEE (N=267) ET REpondant OU NON AU SAQ.....	138
TABLEAU 10. ANALYSE DESCRIPTIVE DES 10 ITEMS DU SAQ-F (N=267 PATIENTES).....	139
FIGURE 15. SCREE PLOT DES 10 ITEMS DU SAQ AVEC 20 SIMULATIONS NUMERIQUES POUR LES PATIENTES AYANT REpondU A AQ1 (T0, N=261).....	140
FIGURE 16. SCREE PLOT DES 10 ITEMS DU SAQ AVEC 20 SIMULATIONS NUMERIQUES POUR LES PATIENTES AYANT REpondU A AQ2 (T1, N=132).....	140
TABLEAU 11. RELATION ENTRE LE SCORE SAQ ET LES VARIABLES NUMERIQUES.....	141
TABLEAU 12. RELATION ENTRE LES SCORES SAQ ET LES VARIABLES CATEGORIELLES	142
TABLEAU 13. VALIDITE DE CONSTRUIT ET SENSIBILITE AU CHANGEMENT DU SAQ.....	143
FIGURE 17. MOYENNES DES REponses AUX ITEMS DU SAQ A T0 (AVANT TRAITEMENT) ET A T1 (APRES TRAITEMENT)	145
FIGURE 18. SCORE SAQ AVANT (T0) ET APRES TRAITEMENT (T1) POUR ENDOMETRIOSE SUR L'ENSEMBLE DE LA POPULATION T0 (N=261) ET T1 (N=132).....	146
FIGURE 18. DIAGRAMME DE FLUX	157
TABLEAU 14. CARACTERISTIQUES A T0 DE LA POPULATION D'ETUDE	158
TABLEAU 15. SCORE DU SAQ (SEXUAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE) A T1 PAR RAPPORT AUX CARACTERISTIQUES A T0 ET A L'EXPOSITION HORMONALE A T1	160
FIGURE 19. SCORE SAQ A T0 ET T1 SELON L'EXPOSITION AUX MACROPROGESTATIFS A T1	161
FIGURE 20. SCORE DE CHAQUE ITEM DU SAQ ET SCORE GLOBAL DU SAQ A T1 EN FONCTION DE L'EXPOSITION OU NON AUX MACROPROGESTATIFS.....	162

ABRÉVIATIONS

Score AFS: Score de l’American Fertility Society

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

AMP: Aide Médicale à la Procréation

BISF-W: *Brief Index of Sexual Functioning for Women*

CCTIRS: Comité consultatif pour le traitement de l’information en matière de recherche dans le domaine de la santé

COSMIN : *COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments*

CNGOF: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DSFI: *Derogatis Sexual Function Inventory*

EHP30: *Endometriosis Health Profile-30*

EHP30 SR: *EHP30 Sexual relationship*

EHP5: *Endometriosis Health Profile-5*

ENDOQUAL: Endométriose, DOuleur et QUALité de vie

ENS: Échelle numérique subjective

EQ-5D: EuroQol Group questionnaire

ET: Ecart Type

EVA: Échelle visuelle analogique

FDA: *Food Drug Agency*

FSDS: *Female Sexual Distress Scale*

FSFI: *Female Sexual Function Index*

FSQ: *Female Sexual Quotient*

GRISS: *Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction*

GSSI: *Global Sexual Satisfaction Index*

HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*

IC: Intervalle de Confiance

IMC: Indice de masse corporelle

ISS: Index of Sexual Satisfaction

KFSP: *German version of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire*

MCID: *Minimal Clinically Important Difference*

MFSQ: *McCoy Female Questionnaire*

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR: *Odd Ratio*

PGIC: *Patient Global Impression of Change*

PISQ: *Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire*

PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information

PRO: *Patients reported Outcome*

SAQ: *Sexual Activity Questionnaire*

SEM: Erreur Standard de Mesure

SF 36: *Short Form 36*

SHOW-Q: *Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire*

SNC: Système nerveux central

SSCS: *Sexual Self-Consciousness Scale*

SSFS: *Short sexual functioning scale*

SSRS: *Revised Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale*

SVQ: *Sexual function vaginal change questionnaire*

WHOQoL: *World Health Organisation Quality of Life (WHOQoL)*

PUBLICATIONS LIÉES A LA THÈSE

1/Validation of the Sexual Activity Questionnaire in women with endometriosis.

Oppenheimer A, Panel P, Rouquette A, du Cheyron J, Deffieux X, Fauconnier

Publié dans Hum Reprod. 2019 May 1;34(5):824-833.

doi: 10.1093/humrep/dez037.PMID: 30989214

2/Do high-dose progestins impair sexual function in women treated for endometriosis? A prospective observational longitudinal study.

Oppenheimer A, Verdun S, Perot M, Du Cheyron J, Panel P, Fauconnier A.

Publié dans Acta Obstet Gynecol Scand. 2021 May; 100(5):850-859.

doi: 10.1111/aogs.14014. Epub 2020 Oct 24.

3/Measurement property of questionnaires to assess sexual function in women with endometriosis: systematic review.

Oppenheimer A, Boitrelle F, Nicolas-Boluda A, Fauconnier A

En cours de rédaction pour soumission

I. ENDOMÉTRIOSE- GÉNÉRALITÉS

I.1 Introduction - Définition - Épidémiologie- Physiopathologie et Histoire naturelle

I.1.1 Définition

L'endométriose est une pathologie gynécologique chronique bénigne caractérisée par la présence de cellules endométriales en dehors de l'utérus. Ces cellules endométriales sont sensibles aux fluctuations mensuelles des hormones comme les œstrogènes, à l'origine de saignement dans les tissus créant une réaction inflammatoire, de la fibrose et des adhérences.

La définition de l'endométriose est histologique [1]. Dans cette Thèse, nous ne tiendrons pas compte de l'adénomyose interne (endométriose interne à l'utérus), entité à part, correspondant à des glandes ou du stroma endométrial dans le myomètre (muscle de la paroi utérine) [2].

Il existe trois types de lésions d'endométriose : les lésions superficielles (endométriose limitée au péritoine), les lésions profondes et les kystes ovariens (endométriomes) [3]. Chez la majorité des patientes, les lésions d'endométriose sont superficielles, mais selon la littérature, dans 24 à 48% des cas, l'endométriose peut prendre une forme d'infiltration profonde [4,5].

L'endométriose infiltrante profonde ou lésions d'endométriose profonde (« *deep infiltrating endometriosis* » (DIE)) a été définie comme une infiltration des lésions d'endométriose de plus de 5 mm de profondeur au-delà du péritoine [6,7] et/ou de la paroi des organes pelviens [4]. Cette définition est basée sur des hypothèses anatomiques mais le terme d'« endométriose infiltrante profonde » devrait être réservé pour des lésions d'endométriose situées en rétropéritonéal [1]. L'endométriose infiltrante profonde touche les ligaments utérosacrés, l'intestin (3 à 37% des patientes endométriosiques [8–10] ; en particulier le rectum et la jonction rectosigmoïde (70–93% de toute l'endométriose intestinale) [10,11]), le vagin, les uretères et la vessie [7].

I.1.2 Épidémiologie

L'endométriose affecte 10% de la population générale féminine en âge de procréer (estimation faite sur une population de femmes hospitalisées) [12,13], environ 50% des femmes avec des douleurs pelviennes chroniques et entre 25 et 50% des femmes souffrant d'infertilité [14–16]. Cette prévalence passe à 47% (avec un intervalle de confiance à 95% de 40-54%) dans une population de femmes infertiles dans une étude rétrospective sur 221 patientes [17]. En raison de la définition histologique ou de la nécessité d'une visualisation chirurgicale, la prévalence de l'endométriose est difficile à estimer. L'endométriose n'est d'ailleurs pas forcément symptomatique. Seules les patientes symptomatiques sont opérées, aussi la prévalence de l'endométriose n'est évaluée que sur les patientes opérées et est donc fortement sous-estimée. Par ailleurs, dans certaines études rétrospectives les diagnostics d'endométriose se font sur les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et il existe parfois des erreurs de codage de l'endométriose.

Dans une étude prospective sur 100 patientes [18], la prévalence de l'endométriose suite à des biopsies même sur péritoine normal, retrouvaient de l'endométriose dans 50% des cas de patientes infertiles, 44% des patientes avec douleurs chroniques et 43% des patientes asymptomatiques bénéficiant d'une chirurgie pour stérilisation tubaire.

I.1.2 Physiopathologie et Histoire naturelle

Les mécanismes [1] conduisant à l'endométriose restent encore mal élucidés. Les causes semblent multifactorielles. L'hypothèse principale est l'implantation de fragments d'endomètre sur le péritoine et les organes abdominaux, voire de cellules pluripotentes capables de générer de nouveaux foyers endométriaux, provenant des menstruations rétrogrades (flux rétrograde trans-tubaire). Des facteurs de susceptibilités individuelles sont impliqués. En particulier, le nombre et la quantité de flux menstruels (premières règles précoces, volume menstruel important, cycles courts) ainsi que des facteurs génétiques (le risque de développer une

endométriose pour les apparentées au premier degré est cinq fois plus élevé que dans la population générale), environnementaux et l'altération du système immunitaire déterminant le degré d'expression phénotypique de la maladie [19–21] (Figure 1 selon Vercellini 2014- Endometriosis : pathogenesis and treatment, Nat Rev Endocrinol). Le dysfonctionnement immunologique a été incriminé comme facilitateur essentiel de la croissance des lésions ectopiques après la menstruation rétrograde des débris endométriaux. Dans le liquide péritonéal, il existe une augmentation de l'activation des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , Interleukine-1 β et Interleukine-6), des facteurs pro-angiogéniques (vascular endothelial growth factor) et des facteurs de croissance et d'adhésion [22].

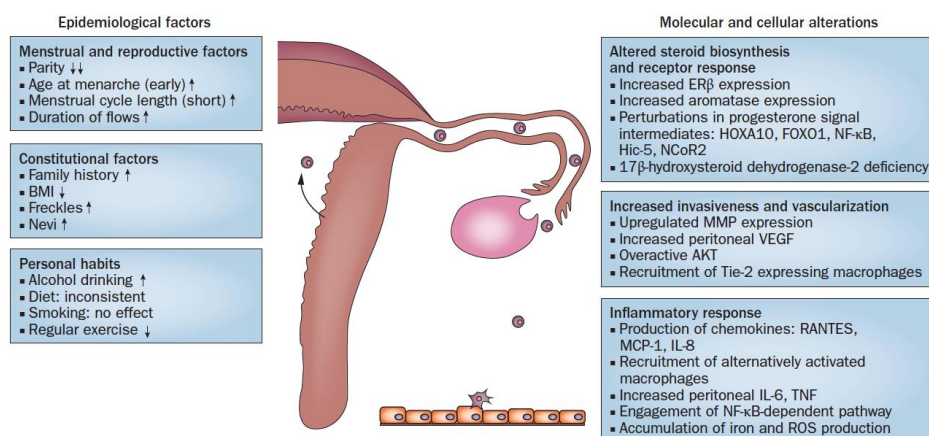


Figure 1 | Epidemiological factors and molecular mechanisms involved in endometriosis development. Viable endometrial fragments are driven through the fallopian tubes by retrograde menstruation owing to a pressure gradient originating possibly from dyssynergic uterine contractions. Once they reach the peritoneal cavity, they can implant, grow and invade into pelvic structures. The likelihood of this event is influenced epidemiologically by any menstrual, reproductive or personal factor that augments pelvic contamination by regurgitated endometrium, such as early age at menarche or a long duration of each menstrual flow. Biologically, the likelihood of this event is influenced by any alteration at a molecular level that favours the stepwise process of cell implantation and growth at ectopic locations. Arrows indicate risk direction. Abbreviations: ER β , estrogen receptor β ; FOXO1, forkhead box O1; HOXA10, homeobox A10; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1; MMP, matrix metalloproteinase; NCoR2, nuclear receptor corepressor 2; NF- κ B, nuclear factor κ B; ROS, reactive oxygen species; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Source Vercellini [23]

Figure 1. Facteurs épidémiologiques et moléculaires impliqués dans le développement de l'endométriose

Il a été suggéré également que les lésions profondes d'endométriose dans les cul-de-sac antérieur et postérieur provenaient de la métaplasie de vestiges mullériens sous péritonéaux [7]. Pour les endométriomes ovariens, l'épithélium cœlomique recouvrant les ovaires et la séreuse du péritoine pourrait subir un changement métaplasique en endomètre [19].

Des facteurs endocriniens interviennent également. Plusieurs études ont contribué à la définition d'un phénotype général associé à l'endométriose [24–27]. Ce phénotype semble être indirectement associé à l'attractivité. Les patientes souffrant d'endométriose semblent être plus grandes, plus fines, donc un IMC nettement inférieur [26,28,29], et avoir plus de grains de beauté et de taches de rousseur [30]. L'environnement endocrinien avec des niveaux d'œstrogènes plus élevés pourrait favoriser le développement de lésions d'endométriose agressives et infiltrantes, en particulier chez les femmes les plus attractives [25,26,28,29,31]. Par ailleurs, les femmes caucasiennes semblent présenter plus d'endométriose que les afro-américaines [25], soulignant ainsi l'influence des facteurs génétiques.

L'histoire naturelle des lésions d'endométriose est difficile à définir du fait de nombreuses interventions auxquelles les patientes sont soumises : les traitements hormonaux et chirurgicaux, les traitements pour infertilité et la grossesse. Les données de la littérature [1] semblent suggérer une certaine stabilité de l'endométriose dans le temps. Dans un éditorial de 2013 discutant 7 études avec laparoscopies avant et après une période avec ou sans traitement sur 140 patientes, les lésions d'endométriose superficielles restaient stables dans plus de 70% des cas et régressaient même parfois en taille, en étendue et en nombre [32].

I.2 Endométriose- Symptômes

Les plaintes les plus courantes de l'endométriose sont les douleurs pelviennes [3,6,33,34] et l'infertilité [35,36].

Les différentes localisations de l'endométriose expliquent la variété de la symptomatologie douloureuse. Les douleurs dépendant du cycle menstruel, menstruelles ou péri-menstruelles, peuvent se manifester sous différentes formes : dysménorrhée (douleur de règles), dyspareunie (douleurs lors des rapports sexuels), douleur pelvienne chronique, douleur à la miction et douleur à la défécation à recrudescence cataméniale [19,37]. La dyspareunie est un des symptômes les plus courants en cas de lésions d'endométriose et est classifiée en 2 types :

dyspareunie superficielle (douleur à l'entrée du vagin) et profonde (à la pénétration profonde). Tous ces symptômes douloureux ont pour conséquence une altération de la fonction sexuelle [38–40]. La dysfonction sexuelle sera détaillée dans le Chapitre II.

Au-delà de la symptomatologie douloureuse, l'endométriose a un impact sur de nombreux aspects de la vie de la femme. Le travail, l'éducation, les relations amoureuses et sociales peuvent être particulièrement impactés. À mesure que les symptômes s'aggravent, la qualité de vie se réduit [40–50]. L'endométriose a également un impact sur la santé mentale, avec des symptômes dépressifs et de l'anxiété [48,51].

I.3 Lésions d'endométriose profonde - Mécanismes de la douleur

Il existe un parallélisme entre la localisation anatomique de l'endométriose et la sémilogie douloureuse expliquée par la compression ou l'infiltration des nerfs du pelvis par les implants profonds (espaces pelvi-sous péritonéaux), on parle de douleurs “localisatrices” [33,52,53]. Cette relation n'est cependant pas toujours facile à mettre en évidence du fait de l'importance de la variabilité de l'expérience douloureuse rapportée par les patientes. La seule association forte observée par la plupart des études est l'association entre les lésions profondes d'endométriose de cul-de-sac postérieur et la dyspareunie .

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer les mécanismes de la douleur produit par les nodules profonds: l'infiltration par les lésions d'endométriose des fibres nerveuses présentes en grande quantité dans les ligaments (contenu sensoriel et sensori-moteur [58,59]), la production et libération de médiateurs inflammatoires, de prostaglandine et autres agents neuroactifs [60,61], les micro-saignements cycliques récurrents (à l'origine des douleurs menstruelles) [62] et l'état fixé des structures du bassin causées par la fibrose et les adhérences induites par l'inflammation chronique [63]. L'invasion neurale par les lésions d'endométriose est associée à l'intensité de la douleur [52].

L'endométriose peut s'associer à une modification des seuils douloureux avec une discordance anatomo-clinique (phénomène de sensibilisation), renforçant la douleur. Il n'existe pas de corrélation entre l'extension de l'endométriose et le degré des symptômes douloureux [3].

Les gynécologues croyaient que les douleurs d'endométriose étaient causées par les lésions d'endométriose elles-mêmes [3]. Néanmoins, malgré les traitements par hormonothérapie et chirurgie, la douleur revient souvent sans nécessairement que les lésions réapparaissent. Ces constatations ont conduit à reconsidérer la douleur dans le cadre d'une atteinte du système nerveux central [64].

Les lésions d'endométriose sont associées à une hyperalgésie centrale et périphérique causée probablement par une neuro-inflammation locale, une neuro-angiogenèse et une dérégulation des fibres sensorielles et autonomes.

Sensibilisation périphérique

Les résultats de Berkley [65] démontrent que les excroissances endométriales ectopiques développent une innervation autonome et sensorielle. Cette innervation pourrait contribuer non seulement aux symptômes douloureux associés à l'endométriose mais aussi au maintien des excroissances ectopiques.

Les mécanismes sous-jacents à ces douleurs et à la sensibilité aux œstrogènes impliquent donc :

- la croissance dans les tissus endométriaux ectopiques d'un approvisionnement nerveux (fibres nerveuses sensorielles et sympathiques), ayant une influence sur le système nerveux central [65,66]. Ces tissus endométriaux même ectopiques sont sensibles aux œstrogènes.
- la présence de facteurs de croissance nerveuse (NGF) présents dans les nodules profonds d'endométriose favorisent l'hyperalgie et la croissance nerveuse [67]
- la compression ou infiltration des nerfs par les lésions [52,68]

De nombreuses fibres nociceptives C sont normalement «silencieuses» [69,70]. Lorsqu'elles

sont activées par des événements nociceptifs tels que l'inflammation, elles véhiculent non seulement des informations au système nerveux central (fonction afférente), mais aussi libèrent de la substance P, *calcitonin gene-related peptide*, tachykinines, somatostatine, oxyde nitrique et autres facteurs dans l'environnement local (fonction efférente). Une fois activées, les fibres C peuvent devenir sensibilisées, ce qui signifie qu'elles ne restent plus silencieuses même après disparition de l'inflammation [71].

L'hyperalgésie primaire est généralement considérée comme due à la sensibilisation des récepteurs sensoriels (par exemple, les nocicepteurs) et peut-être à l'activation de « nocicepteurs dit silencieux » par des médiateurs synthétisés et libérés vers le site de la lésion tissulaire. Autrement dit, il existe des récepteurs mécaniquement insensibles qui innervent les viscères et, lorsque le tissu est endommagé, développent une activité spontanée et acquièrent une sensibilité aux stimuli mécaniques [71].

Sensibilisation centrale

La sensibilisation centrale est définie comme «une augmentation de l'excitabilité du système nerveux central (SNC) avec des réponses exagérées aux entrées nociceptives normales » [72]. Les actions centrales peuvent devenir indépendantes de toute stimulation périphérique dues à une «modification» à long terme du fonctionnement du SNC [64].

Le mécanisme central : les excroissances ectopiques (en dehors de l'utérus) ont des fibres sensorielles stimulant en permanence le SNC. Ces fibres nerveuses sont modulées par l'estradiol et l'activité des fibres sympathiques. Par ailleurs, il existe une production de facteurs péritonéaux locaux par les implants eux-mêmes pendant les menstruations ou l'ovulation contribuant également à maintenir une stimulation continue du SNC. Une modification à long terme du SNC contribue à une sensibilisation centrale, c'est à dire au fonctionnement indépendant du SNC (sans stimulation périphérique).

Les résultats de l'étude de Bajaj et al soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'apport nociceptif des viscères (soit par les tissus d'endométriose) conduit à la sensibilisation centrale et à une hypersensibilité généralisée. Ceci expliquerait l'état de douleur persistant après un traitement médical ou chirurgical chez les femmes souffrant d'endométriose symptomatique [73].

Des données expérimentales ont suggéré une altération du SNC avec une sensibilisation centrale à l'origine de l'hypersensibilité, due à des mécanismes biochimiques, cellulaires et moléculaires [74].

I.4 Endométriose - Méthodes diagnostiques

L'endométriose demeure difficile à diagnostiquer, en raison de l'absence de biomarqueurs disponibles pour détecter ou exclure cette pathologie [75] et de la nécessité d'un diagnostic histologique (et donc le plus souvent chirurgical).

La combinaison de symptômes typiques, de signes cliniques et de signes échographiques sur une échographie réalisée par un expert sont généralement fiables pour le diagnostic de l'endométriose en particulier en présence d'endométriomes (kystes ovariens d'endométriose) [76].

L'examen clinique bi-manuel peut permettre de détecter les nodules recto-vaginaux (cet examen est néanmoins peu fiable aux mains de personnes non expérimentées). On peut y associer la palpation de nodules au niveau des ligaments utérosacrés ou cul de sac de Douglas et une douleur à la mise en tension des ligaments utérosacrés. Des annexes fixées sont associées à l'existence possible d'endométriose. Au spéculum, les lésions d'endométriose se révèlent sous forme de lésions mamelonnées [53] bleutées (vieux sang). L'échographie transvaginale permet le diagnostic d'endométriomes, de nodules profonds et de lésions vésicales (détrusor). Les endométriomes peuvent être identifiés de manière fiable par échographie transvaginale ou imagerie par résonance magnétique (IRM) avec plus de 90% de sensibilité et spécificité [77]. Les performances de l'IRM pelvienne pour le diagnostic d'endométriose sont bonnes. L'IRM

pelvienne peut être considérée comme une technique diagnostique proche de la chirurgie pour le diagnostic d'endométriome ovarien. Une IRM pelvienne négative permet d'exclure des lésions d'endométriose pelvienne profonde avec une performance proche de la chirurgie [78]. En dehors du diagnostic des endométriomes ovariens, une IRM pelvienne positive est moins performante que la chirurgie en raison d'un nombre de faux positifs d'environ 23 % [78].

L'échoendoscopie rectale peut également être réalisée pour le diagnostic de l'atteinte de la musculature recto-sigmoïdienne.

L'exploration chirurgicale avec biopsies pour histologie demeure néanmoins le *Gold Standard* pour le diagnostic d'endométriose.

L'endométriose est classée en quatre stades selon le système de cotation de l'*American Society for Reproductive Medicine* [79]. Les stades minimal et léger correspondent à une maladie péritonéale, le stade modéré à un endométriome supérieur à 3 cm et le stade sévère à des endométriomes bilatéraux et/ou une oblitération complète du Douglas. Cette classification ne reflète que très imparfaitement la gravité de la maladie mais est souvent citée [80]. En effet, elle ne classe pas l'étendue des lésions profondes. Les douleurs ne sont pas corrélées à l'étendue de la maladie.

Il existe bien souvent un retard diagnostique du fait d'un manque de connaissance par le public et par les médecins mais également en raison d'une symptomatologie fluctuante et parfois peu spécifique [15]. Ce retard diagnostique conduit malheureusement au retard de prise en charge thérapeutique.

I.5 Endométriose- Traitements

L'endométriose étant une pathologie bénigne, l'objectif principal de son traitement est de soulager prioritairement les douleurs et les symptômes. Ainsi le traitement de première intention fait appel aux antalgiques et aux anti-inflammatoires.

Et en cas d'échec, les recommandations du CNGOF pour la prise en charge de l'endométriose préconisent un traitement hormonal ou chirurgical (avec une chirurgie d'exérèse la plus complète possible) en cas endométriose douloureuse.

1.5.1 Traitement Hormonal

En dehors de quelques cas particuliers, le premier choix se porte sur le traitement médical hormonal qui permet une action sur les implants endométriaux [81], apportant ainsi un soulagement temporaire de la douleur et une régression de la maladie. Ce traitement peut être initié sans la confirmation chirurgicale de l'endométriose. Cette approche médicale consiste en l'inhibition de l'ovulation visant à l'obtention d'une aménorrhée (abolition des menstruations) et en la suppression des œstrogènes, en partant de l'hypothèse que la réponse de l'endomètre eutopique et ectopique est similaire [82,83].

Les progestatifs sont utilisés depuis plus de 50 ans et doivent être considérés actuellement comme un des traitements médicaux dans l'endométriose de 2ème intention en cas de contre indication ou d'échec aux oestroprogestatifs (cf les recommandations de l'HAS Décembre 2017). Ils demeurent un traitement fiable et efficace [84].

Les progestatifs sont des dérivés de la progestérone naturelle, à effet anti gonadotrope avec comme mécanisme un blocage de l'ovulation. Ils sont classés en plusieurs générations (cf Tableau 1), certains ont une action androgénique et d'autres une action anti-minéralocorticoïde avec des effets secondaires et bénéfiques différents [85,86]. Certains de ces effets secondaires ont été attribués à l'activité androgénique des progestatifs d'ancienne génération qui sont des dérivés de la testostérone (19-nortestostérone : la noréthindrone (activité androgénique) (1^{re} génération), lévonorgestrel (affinité pour récepteurs androgéniques) (2^e génération) ; associés avec des effets secondaires androgéniques [86].

Les progestatifs plus récents sont des dérivés de la progestérone et de la spironolactone (par exemple, acétate de chlormadinone ou drospirénone) avec un effet anti-androgénique partiel

[87]. Les nouvelles molécules n'ont pas d'action androgénique et ainsi n'ont pas d'effet négatif sur le profil lipidique [86].

Tableau 1. Progestatifs de synthèse avec leurs activités

Progestatifs	Activité progestogénique	Activité Androgénique	Activité anti androgénique
Les plus récents : Dérivés des progestatifs se fixent sur les récepteurs progestatifs et action anti androgénique			
Classe des prégnanes			
Acétate de cyprotérone	+	-	++
Acetate de chlormadinone	+	-	+
Drosperinone	+	-	+
Classe des norprégnane (pas d'activité androgénique et proche d'activité hormone physiologique)			
Dienogest (Visanne®)	+	-	+
Nomegestrol acétate	+	-	+/-
Trimegestone	+	-	+/-
Nestorone (norprogesterone derivative)	+	-	-
Hydroxyprogesterone			
Acétate de médroxyprogestérone	+	+/-	-
Les plus anciens : dérivés de la testostérone			
3 ^e génération (non androgénique)			
Desogestrel	+	+	-
Norgestimat	+	+	-

Gestodène	+	+	-
2 ^e génération (activité androgénique)			
Levonogestrel	+	+	-
1 ^{ère} génération (activité androgénique)			
Norethisterone (norethindrone)	+	+	-

Both 2018, Stanczyk FZ [87,88]

Sur la base d'un profil plus favorable en terme de sécurité, de tolérance et de coût, les macroprogestatifs ainsi que les oestroprogestatifs sont recommandés tant au niveau européen (ESHRE [37]) que français dans la prise en charge de l'endométriose douloureuse (HAS 2017). Selon l'HAS (Prise en charge de l'endométriose, décembre 2017), les molécules progestatives commercialisées en France ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'endométriose sont: Acétate de chlormadinone (Lutéran®) 5 mg (2cp/j), Acétate de médroxyprogestérone (Dépo-Prodasone) 250 mg/5 ml (250 mg par mois), Dydrogestérone (Duphaston®) 10 mg (trois comprimés par jour en traitement continu ou discontinu (du 5^e au 25^e jour du cycle)), Médrogestone (Colprone®) 5 mg (1 à 3 comprimés par jour du 5^e au 25^e jour ou traitement continu), Diénogest (Visanne®). Les microprogestatifs (lévonorgestrel et désogestrel) sont des progestatifs faiblement dosés qui n'ont pas l'AMM pour l'endométriose mais une AMM limitée à la contraception en France. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel a quant à lui une AMM étendue pour les ménorragies.

Les macroprogestatifs ont comme intérêt par rapport aux contraceptions oestroprogestatives l'absence d'œstrogène ayant un effet pro-inflammatoire sur le tissu endométrial pouvant expliquer l'efficacité parfois insuffisante des contraceptions oestroprogestatives dans l'endométriose douloureuse [89]. Ils sont donc une alternative à la chirurgie mais sont

également utilisés comme mesure adjuvante postopératoire. Ces médicaments ne permettant pas une régressions persistantes des lésions d'endométriose [90]. Ils doivent donc être administrés pendant plusieurs années jusqu'au désir de grossesse.

Dans l'ensemble, les contraceptifs oraux et les progestatifs permettent un contrôle satisfaisant de la douleur à long terme chez environ deux tiers des femmes symptomatiques [82,83,91]. Les contraceptifs oraux combinés peuvent être utilisés de manière cyclique ou continue avec un taux d'échec de 20 à 25% [63,92]. Ils ont montré leur supériorité par rapport au placebo avec une diminution des scores de la douleur d'environ 50% et ils sont plus efficaces quand ils sont donnés de façon continue.

Les effets positifs sur la douleur des progestatifs et contraceptifs oraux sont malheureusement parfois contrebalancés par les effets secondaires en particulier sur la libido et la sexualité qui seront abordés plus tard.

Les analogues d'hormones libérant de la gonadotrophine (triptoréline), le danazol® (activité androgénique) et la gestrinone (androgène dérivé du 19-nortestostérone) doivent être utilisés comme thérapies de deuxième intention lorsque les progestatifs de dernières générations et contraceptifs oraux ont échoué, ou ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués [82]. Le danazol® et la gestrinone ne conviennent pas aux traitements prolongés [93], principalement en raison d'effets indésirables de type androgénique (séborrhée, hypertrichose et prise de poids) et d'effets indésirables sur le profil lipidique (diminution du HDL-cholestérol et augmentation du LDL-cholestérol). Bien que les injections d'agonistes de la « *gonadotrophin-releasing hormone* » (GnRH) soient efficaces sur les douleurs [94] en réduisant les niveaux d'œstrogène à des niveaux semblables à la ménopause, ils sont associés à des effets secondaires majeurs (perte osseuse progressive, symptômes vasomoteurs sévères, hypotrophie génitale et instabilité de l'humeur) qui limitent leur utilisation à 6 mois sans hormonothérapie substitutive [93,95,96]. Certaines options thérapeutiques médicamenteuses ont également émergé : les inhibiteurs de

l'aromatase, modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)[94,96,97], les agents anti-inflammatoires et les immuno-modulateurs (Interferon alpha 2b, IL12) [98,99].

En cas d'échec du traitement médical, un traitement chirurgical est alors proposé, en particulier lorsque la pathologie est sévèrement infiltrante.

I.5.2 Traitement Chirurgical

Les indications de chirurgie première se discutent, par exemple en cas de présence de volumineux endométriomes ovariens ou kystes ovariens avec caractéristiques échographiques douteuses, ou en cas de sténose urétérale ou intestinale [100]. Le désir d'une grossesse spontanée est également un argument pour discuter une chirurgie première.

En fonction du type de lésion, la chirurgie consiste soit en une excision des lésions d'endométriose la plus complète possible soit en une fulguration des lésions d'endométriose superficielle soit en une résection des endométriomes ovariens. Les endométriomes ovariens peuvent être traitées par kystectomie mais ceci peut altérer la fonction ovarienne car la paroi du kyste est confondue avec l'ovaire. Un traitement par thermodestruction ou sclérothérapie du kyste peut donc être proposé pour préserver la réserve ovarienne. La sclérothérapie consiste à vider l'endométriome de son liquide endométriosique suite à petite incision puis à injecter de l'alcool à 95% quelques minutes [101]. En cas d'endométriose profonde avec atteinte digestive ou vésicale, une résection digestive ou cystectomie partielle peuvent être réalisées avec ou non la présence d'un chirurgien digestif ou urologue. La chirurgie colorectale de l'endométriose expose les patientes à un risque de complications graves telles que la fistule rectovaginale, la sténose anastomotique et le dysfonctionnement de la miction et sexuel. Le shaving rectal semble moins associé aux complications postopératoires que l'excision discale et la résection colorectale segmentaire dans une revue de la littérature avec méta-analyse [102].

Plus de 80% des femmes obtiennent une amélioration à court et long terme des symptômes après une chirurgie de l'endométriose intestinale dans 2 études rétrospectives de 193 et 183

patientes [103,104]. Cependant, une récurrence de la douleur a été observée chez une femme sur quatre, avec une ré-intervention nécessaire chez près d'une femme sur cinq et une récurrence d'endométriose constatée chez une femme sur 7 [105].

I.5.3 Traitements Complémentaires

Des traitements complémentaires peuvent s'associer tels que l'acupuncture [106], l'utilisation d'herbes chinoises et un régime alimentaire particulier.

Les preuves de l'efficacité de l'acupuncture dans la revue de la Cochrane [107] sont limitées car basées sur les résultats d'une seule étude randomisée de petite taille. Les résultats de cette étude suggèrent que l'acupuncture comparée aux herbes chinoises comme groupe contrôle peut être une analgésie efficace chez les femmes avec endométriose.

Dans une revue systématique de la Cochrane, portant sur des études publiées entre 1980 et 2018, l'évaluation des herbes chinoises [108] portait sur des études essentiellement in vitro ou sur des animaux.

Différents mécanismes d'action moléculaires ont été impliqués dans des effets bénéfiques des plantes médicinales et phytochimiques, tels que l'effet anti-inflammatoire (via la réduction des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine -1, l'interleukine -6, l'interleukine -8, Transforming growth factor-bêta, TNF-alpha (facteur de nécrose tumorale- α), facteur nucléaire-kappa B, facteurs de croissance, monocyte chemoattractant protein-1), l'effet antioxydant (par régulation négative du peroxyde d'hydrogène, et régulation positive de la superoxyde dismutase), l'effet antiprolifératif et apoptotique (via l'augmentation de la protéine X associée à Bcl-2 et autres), et l'effet anti-angiogénique (par régulation négative des récepteurs des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire et des facteurs de croissance endothélial vasculaire), l'effet anti-invasif (par diminution de l'expression de molécule d'adhésion intercellulaire 1, et matrice métalloprotéinases), et l'effet immunomodulateurs et œstrogènes. Les plantes médicinales semblent donc être une piste intéressante pour identifier de nouveaux

médicaments candidats pour le traitement de l'endométriose. Cependant, la plupart des études étant précliniques, des essais cliniques sont indispensables pour confirmer leur potentiel utilité.

I.5.4 Collaboration des patientes

La compréhension de la maladie par les femmes est un des facteurs importants semblant permettre de meilleurs résultats thérapeutiques [109]. Ainsi l'éducation thérapeutique est une pierre angulaire de la prise en charge de cette pathologie chronique. Une grande importance doit être accordée à un conseil adapté et complet, car la sensibilisation aux possibilités réelles des différents traitements améliorera la collaboration de la patiente. Beaucoup de patientes apprennent à vivre avec l'endométriose « coping with endometriosis » : Discours de Yen Wang « Ma relation avec l'endométriose m'a forcée de manière inattendue à jeter un bon regard sur ma vie, mes priorités, qui je suis et qui je ne suis pas. Cela m'a appris à chérir et à adorer mon féminisme et ma sexualité. Cela m'oblige à gérer des souvenirs longtemps cachés et des secrets douloureux. Elle exige explication, raisonnement et compréhension et a horreur de la négligence et de la prétention. Cela m'informe sur une alimentation saine et un mode de vie sain. Cela m'ordonne de prendre soin de moi-même. C'est un rappel de ne jamais prendre la santé et le bonheur pour acquis» [110].

I.6 Le « fardeau de l'endométriose » - Qualité de vie et Handicap des femmes atteintes d'endométriose

I.6.1 Diagnostic tardif

Comme nous l'avons souligné précédemment, le diagnostic de l'endométriose est souvent tardif. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic varie de 5 à 9 ans [111]. Ce délai de diagnostic est associé à une altération de la qualité de vie [112]. Certaines femmes consultent leur médecin pendant plusieurs années avant d'être adressées à un gynécologue. De nombreuses femmes éprouvent des sentiments de désespoir, de confusion, d'inquiétude, et de stress [113,114], causés par des années de lutte contre l'étiquette posée sur elles de «névrosée» [41].

Discours d'une patiente [41] : « De façon caractéristique, le diagnostic a été une période de soulagement, que «tout n'est pas dans ma tête, il a un nom ».

I.6.2 Impact dimension physique et psychique

Dans une recherche qualitative de Huntington et al [41], les douleurs sévères et chroniques de l'endométriose avaient une dimension physique et psychique, impactant tous les aspects de la vie quotidienne (dormir, manger, bouger). Ces difficultés de mobilité et d'activités quotidiennes touchaient entre 16% [115] et 55% [46] des femmes.

Ces patientes peuvent parfois présenter un malaise général caractérisé par des symptômes tels que la léthargie, l'insomnie et la dépression [48,111,115–117].

I.6.3 Impact social, vie amoureuse, travail et qualité de vie

L'énergie et la vitalité sont affectées par l'endométriose [118] avec des conséquences sur la vie sociale et sur les relations amoureuses (douleur à l'origine de moins de participation aux événements, aux sorties entre collègues) [46,119]. Dans une étude descriptive rétrospective portant sur 131 patientes, 15,4% rapportaient de sérieux problèmes dans leur relations amoureuses [119]. Dans des études descriptives et qualitatives (avec de petits effectifs), il est rapporté que les symptômes de l'endométriose ont des conséquence négatives sur le cursus scolaire et les études de ces femmes [119,120]. Certaines n'ont pas pu compléter les programmes d'enseignement et de qualifications professionnelles [41]. Leur choix d'emploi était contraint par le besoin d'un travail flexible lié à la nécessité d'adaptation aux périodes prolongées de maladie, avec une réduction du temps de travail (en moyenne de 10,8 heures+/- 12,2 par semaine dans une étude transversale multicentrique portant sur 1418 patientes pré ménopausées [47]) et de la productivité au travail, principalement attribuable à une efficacité réduite du fait des douleurs pelviennes.

Discours des patientes [41]:

« The relationship that I was in at that time broke up. I mean there were other things going on,

but the stress of the health problems and stuff, so not only was my business sold, my house was sold, my relationship broke up all at the same time, as when I was really acutely ill ».

Ainsi de nombreux domaines de la qualité de vie sont impactés par cette maladie. Ceci souligne l'importance de l'évaluation de la qualité de vie de ces femmes. Dans une revue systématique, l'endométriose profonde était associée à une baisse significative de la qualité de la vie avec atteinte du fonctionnement psychologique et social, une baisse de la productivité au travail [44,45] et une altération de la fonction sexuelle [38,39].

Les outils d'évaluation tels que les échelles de qualité de vie spécifiques à l'endométriose doivent être promus afin de mieux appréhender l'impact de cette maladie sur la vie des femmes (cf Chapitre III sur les *Patient reported outcomes*).

II. SEXUALITÉ DES FEMMES PORTEUSES D'ENDOMÉTRIOSE

II.1 Santé sexuelle - Sexualité- Dysfonction sexuelle - Définitions

II.1.1 Santé sexuelle

La définition de la santé sexuelle selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la suivante : « La santé sexuelle est un état de bien-être physique, mental et social dans le domaine de la sexualité. Elle requiert une approche positive et respectueuse de la sexualité et des relations sexuelles, ainsi que la possibilité d'avoir des expériences sexuelles qui soient sources de plaisir et sans risque, libres de toute coercition, discrimination ou violence ». L'OMS a estimé que la sexualité humaine est l'une des bases de la qualité de vie.

Un modèle de réponse sexuelle féminine a été proposé pour la première fois en 1966 par l'équipe de Masters et Johnson dans l'objectif de mieux comprendre la psychophysiologie sexuelle des femmes et ainsi d'améliorer la prise en charge de leur problèmes sexuels [121]. Cette réponse sexuelle féminine implique plusieurs étapes avec une coordination temporelle: désir sexuel (libido), excitation avec lubrification puis orgasme et satisfaction sexuelle [121]. Néanmoins, ce concept de séquence linéaire d'évènements principalement génitaux ne suffit pas à évaluer la sexualité des femmes présentant une dysfonction sexuelle. En effet, la santé sexuelle est un phénomène complexe et multifactoriel difficile à évaluer car elle est fortement influencée par des facteurs psychosociaux, des facteurs émotionnels et psychologiques, des facteurs culturels, des traitements (hormonothérapie et chirurgie) mais également par le niveau d'éducation. De nouvelles définitions et classifications de la dysfonction sexuelle ont donc été créés lors d'une conférence de consensus avec des experts [122].

II.1.2 Dysfonction sexuelle

Un rapport de l'OMS issu d'un consensus international a permis d'établir une définition et une classification de la dysfonction sexuelle féminine [122]. Cette définition correspond aux différentes manières par lesquelles un individu est incapable de participer à une relation

sexuelle comme il le souhaiterait (*International classification of diseases*). Des catégories spécifiques dans la nomenclature retenue sont : la baisse du désir sexuel, la baisse de l'excitation, la dysfonction orgasmique, et la dyspareunie [114].

Comme le suggère le rapport d'un comité de 13 experts provenant de 7 pays, la dysfonction sexuelle est un phénomène complexe influencé par l'interaction de facteurs psychologiques (comme le bien être émotionnel général) et de facteurs médicaux (comme par exemple une maladie neurologique ou les suites d'une intervention chirurgicale) [124]. Dans une étude épidémiologique internationale rapportant l'avis de 200 experts en urologie et médecine sexuelle de 60 pays sur 5 continents [125], la prévalence du dysfonctionnement sexuel augmentait à mesure que les femmes vieillissaient. Les facteurs de risque courants associés à la dysfonction sexuelle sont : le mauvais état de santé général, le diabète sucré, les maladies cardiovasculaires, les autres maladies génito-urinaires, les troubles psychiatriques et psychologiques, les autres maladies chroniques et les conditions sociodémographiques difficiles. L'endométriose est une maladie chronique qui double le risque de dysfonction sexuelle. En effet, dans une étude transversale réalisée auprès de 1001 patientes âgées de 18-45 ans sexuellement actives, 43,3% des patientes souffrant d'endométriose (confirmée par histologie ou imagerie) contre 17,6% des femmes n'ayant pas d'endométriose avaient une dysfonction sexuelle évaluée par le questionnaire *Female Sexual Quotient* (FSQ) [126].

La mesure de la qualité de vie sexuelle chez ces patientes souffrant d'endométriose est donc indispensable à la prise en charge et au suivi optimal. Elle devrait faire partie de chaque anamnèse gynécologique chez les patientes souffrant d'endométriose en période préopératoire et dans le suivi à long terme [127]. En effet, optimiser la vie sexuelle des femmes souffrant d'endométriose serait susceptible d'améliorer la prise en charge globale. Jusqu'à présent, il existe peu d'études prospectives avec des instruments de mesure valides évaluant la douleur, les plaintes et le bien être sexuel. Or, l'évaluation de la qualité de vie sexuelle nécessite le

recours à des questionnaires répondant à des critères scientifiques de qualité, valides, fiables et standardisés.

Un grand nombre des questionnaires évaluant la fonction sexuelle (*Female Sexual Function Index* (FSFI), *Female Sexual Distress Scale* (FSDS), *McCoy Female Questionnaire* (MFSQ), *EHP30 sexual relationship* et le *Sexual Activity Questionnaire* (SAQ)) évaluent la fonction sexuelle au cours des 4 dernières semaines mais pas sur une période plus longue et évalue la fonction sexuelle des femmes en faisant abstraction de leur partenaire. Ceci pourrait les rendre inadéquates pour les patientes présentant des pathologies chroniques telles que l'endométriose. Par ailleurs, l'endométriose ayant un impact chez la femme et son partenaire, le questionnaire sexuel n'étudiant pas l'effet sur la relation de couple pourrait être également inadéquate.

II.2. Impact des lésions d'endométriose profondes sur la dyspareunie et la sexualité

L'endométriose est à la fois associée à une prévalence plus élevée de dyspareunie et une altération de la fonction sexuelle.

Les lésions d'endométriose profonde infiltrant en particulier les ligaments utérosacrés [57] mais aussi le Douglas, le fornix vaginal postérieur et le mur antérieur rectal [3,7,33,57,128] sont associées à une dyspareunie profonde. Cette association peut s'expliquer par le fait que les ligaments utéro-sacrés contiennent une quantité considérable de tissu nerveux, comme l'ont rapporté des études histologiques s'intéressant à l'innervation des ligaments chez des patientes bénéficiant d'hystérectomie [58,59].

La prévalence élevée de la dyspareunie était retrouvée dans plusieurs études :

- dans deux études rétrospectives sur 100 et 225 patientes et une étude transversale sur 100 patientes, la dyspareunie était observée chez 60 à 80% des patientes présentant une endométriose pour lesquelles un traitement chirurgical était planifié [33,56,57].

- dans une large étude cas-contrôle évaluant plus de 5000 femmes avec endométriose au Royaume Unis, la dyspareunie était 7 fois plus fréquente chez les patientes avec endométriose comparée à la population générale (OR=6,8 ; 95% CI: 5.7–8.2) [123].

L'endométriose influence la fonction sexuelle par la dyspareunie qu'elle occasionne (cf Chapitre II.4) mais aussi pas ses lésions d'endométriose elles-mêmes ou par les traitements entrepris.

Par ailleurs, les lésions d'endométriose telles que les nodules d'endométriose sur la cloison recto-vaginale étaient associées à une altération de l'activité sexuelle et de la fonction sexuelle évaluée par les questionnaires *revised Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale* [SRS] et *Female Sexual Function Index* (FSFI) dans une étude cas témoins de 300 patientes et une étude transversale portant sur 170 patientes [129,130].

Ceci a été confirmée dans une autre étude transversale de 182 patientes présentant une dyspareunie. Les nodules vaginaux d'endométriose étaient également associés à une dysfonction sexuelle qui était évaluée par le questionnaire *Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire* (SHOW-Q) [131].

Les stades avancés d'endométriose semblent par ailleurs avoir un impact sur tous les domaines de la fonction sexuelle : désir/excitation, orgasme, satisfaction et douleur sexuelle [131,132].

La satisfaction sexuelle étant le domaine le plus touché suivi de l'orgasme. Le plaisir sexuel semble également touché avec 3 fois plus d'absence de plaisir [129].

II.3 Autres mécanismes douloureux : adhérences, rétroversion

De nombreux facteurs peuvent contribuer à altérer la fonction sexuelle des femmes avec endométriose en plus des lésions propres d'endométriose elles-mêmes: douleur, fibrose tissulaire des organes de contact (vessie, tube digestif), inflammation chronique (liée aux micro-saignements, au relargage de prostaglandines et de médiateurs inflammatoires et aux péritonites chimiques), adhérences pelviennes (à l'origine d'un « utérus fixé ») et présence d'agents

neuroactifs [21,29, 60,61, 62,63,70]. Ces conditions pathologiques conduisent à la dyspareunie profonde et à des douleurs pelviennes chroniques, qui peuvent gravement nuire à la vie sexuelle [33,135].

Le système urinaire peut également être une source de dyspareunie profonde. Elle est souvent signalée chez les patientes présentant une cystite interstitielle [136,137]. Dans une étude observationnelle sur 111 patientes consultant pour examen de routine en gynécologie, la rétroversion (indépendamment de toute endométriose) était associée à une plus haute prévalence de dyspareunie (66,7% versus 42,1%, $p=0,03$) et une intensité plus importante de dyspareunie (Échelle visuelle analogique plus élevée : $2,7\pm 2,6$ versus $1,6\pm 2,4$, $p=0,04$) [138].

II.4 Intrication douleur et dysfonction sexuelle

Bien que la dyspareunie puisse être considérée comme la première étape du développement de la dysfonction sexuelle, des facteurs supplémentaires (exemple : variables psychosociales) peuvent contribuer à l'évolution vers une altération de la santé sexuelle [139]. Dans une revue systématique [140], plusieurs aspects du fonctionnement sexuel de femmes avec endométriose souffrant de dyspareunie sévère étaient altérés : le désir, l'orgasme, la fréquence des rapports sexuels et la satisfaction sexuelle. La dyspareunie semble avoir effectivement une influence négative sur les relations sexuelles dans plusieurs études [57,119,131] et est même pointée comme la cause de dysfonction sexuelle [119,141–143]. Dans une étude transversale cas contrôle de 123 patientes avec et sans endométriose, la dyspareunie influençait négativement la fonction sexuelle ($OR= 0,54$ IC 95% $0,39-0,75$) [143]. En effet, la dyspareunie récurrente entraîne une peur et une anticipation de la douleur avec baisse du désir et de la lubrification [144].

En cas de dyspareunie, l'atteinte utérosacrée [57] est associée, dans une étude transversale portant sur 309 patientes, à des douleurs plus importantes, moins de rapports sexuels par semaine, un orgasme moins satisfaisant, et un moindre relâchement après le rapport sexuel.

Dans une étude portant sur 182 patientes [131] avec endométriose profonde, l'activité sexuelle était significativement plus altérée en cas de dyspareunie sévère en comparaison à une dyspareunie légère ou modérée. Les domaines touchés étaient l'orgasme, la satisfaction et le désir. Ceci peut s'expliquer par une appréhension à ressentir de la douleur, induisant une altération du désir sexuel et de la satisfaction avec un manque de relaxation [131].

Cette notion d'intensité de douleur corrélée à la dysfonction sexuelle est retrouvée dans une étude multicentrique portant sur 125 patientes [141].

L'expérience de la douleur et la perte de plaisir sont reconnues de façon récurrente et se renforcent par des expériences répétées entraînant alors une douleur plutôt qu'une jouissance pendant les rapports sexuels [145]. Une étude sur 75 patientes [146] suggérait que des niveaux plus élevés d'hyper vigilance à la douleur et de peur de la douleur, étaient associés à une douleur accrue lors des rapports sexuels. Les traits de personnalité, la capacité d'adaptation et l'anxiété restent des facteurs cruciaux dans l'évolution de la douleur sexuelle et de la fonction sexuelle.

II.5 Impact de l'endométriose sur la vie intime et la vie couple

Dans deux systématiques revues [111,147], il était rapporté que l'endométriose affecte les femmes, leurs partenaires et leur relation intime. Le manque de communication sur la sexualité du fait de l'endométriose [57], leurs problèmes sexuels et l'évitement des rapports sexuels semblent contribuer au problème de couple et à la rupture des relations. Les patientes avec endométriose présentaient moins de satisfaction sexuelle et moins de satisfaction avec le partenaire par rapport aux patientes en bonne santé [57,142,148,149]. Ceci pourrait avoir des implications sur l'intimité avec le partenaire, un effet négatif sur leur estime de soi, conduire à une détresse relationnelle et à des ruptures au sein du couple [142,150], et nuire aux relations

psychosexuelles des couples [116,151]. Dans une étude qualitative interrogeant 27 patientes [142], les femmes se sentaient peu féminines ou peu attrayantes lorsqu'elles n'étaient pas en mesure de s'engager pleinement dans les rapports sexuels. Beaucoup avaient utilisé le mot « coupable » pour décrire leurs sentiments concernant le fait de ne pas avoir de relations sexuelles. Les patientes sont parfois contraintes de poursuivre les rapports sexuels avec changement de position permettant de diminuer les douleurs [42] (califourchon permettant un contrôle de l'angle et de la profondeur de pénétration vaginale) du fait d'un désir de grossesse ou dans l'objectif de faire plaisir à leur partenaire [142] et d'être considérée comme une femme « idéale ». Les caractéristiques de la femme « idéale » étaient la volonté d'avoir des rapports sexuels, ressentir les besoins de leur partenaire et de les satisfaire (étude qualitative avec interviews de 16 patientes [145]).

Dans une étude rétrospective avec 15 ans de suivi de 130 patientes souffrant d'endométriose confirmée par chirurgie, il existait une corrélation entre la dyspareunie et une influence négative sur les relations de couple ($p=0,004$). De plus, 15,4% ont rapporté de sérieux problèmes dans leurs relations avec 8% de rupture au sein du couple et 49% ont rapporté que l'endométriose avait causé des problèmes dans leur vie sexuelle [119].

Dans une étude multicentrique observationnelle sur 125 patientes avec endométriose confirmée par chirurgie [141], la prévalence de la détresse féminine était de 78% et la dysfonction sexuelle de 32%. Cette dysfonction sexuelle semble influencer négativement le sentiment de féminité et induire un sentiment de culpabilité envers le partenaire avec une peur de séparation du fait de la dyspareunie.

Dans une étude portant sur 107 femmes présentant une endométriose diagnostiquée par chirurgie, celles atteintes de dyspareunie étaient plus susceptibles de signaler des effets négatifs de la maladie sur leur vie sociale et leur vie intime ($OR=39,8$, IC 95% 8,4-188,1)[46].

Dans une étude portant sur les femmes mais aussi leurs partenaires masculins, Butt et Chesla constataient également que l'endométriose perturbait les relations intimes des couples et avait un impact sur la santé mentale et le bien-être émotionnel des partenaires eux-mêmes [152].

Les partenaires des femmes atteintes d'endométriose rapportaient que l'endométriose avait touché de nombreux domaines de leur vie, tel que le sexe, leur intimité et leur relation dans son ensemble. Les partenaires étaient généralement considérés source de soutien pour les patientes atteintes d'endométriose.

Des auteurs ont identifié cinq modèles de « coping » ou adaptation : « ensemble mais seul » ; « se battre ensemble » ; « conjoints par le handicap » ; « totalisé par les soins » et « engagés dans les soins mutuels » [152]. La notion de « *coping* » ou adaptation développée par Lazarus et Launier en 1978, désigne la façon de s'ajuster aux situations difficiles, ici à l'endométriose.

Le modèle relationnel « ensemble mais seul » conduit à l'isolement entre les partenaires. Le partenaire malade ressent un manque d'acceptation et se sent seul dans sa souffrance.

Le modèle relationnel « combattre ensemble l'endométriose » caractérisé par lutter ensemble pour combattre la maladie. Dans ces cas, les partenaires sont identifiés comme une source importante de soutien [42]. Le modèle relationnel « conjoints par le handicap », chaque membre du couple a un handicap. Dans le modèle « engagé dans les soins mutuels », les partenaires de soins mutuels fournissent des soins réciproques. Le modèle « totalisé par les soins », le partenaire est présent pour les soins et donne la priorité aux soins sur tout le reste.

II.6 Impact de l'infertilité de l'endométriose sur la vie sexuelle

L'endométriose est source d'infertilité par différents mécanismes : atteinte de la réserve ovarienne, infertilité tubaire et inflammation locale diminuant la réceptivité endométriale [153].

L'infertilité peut être source de dysfonction sexuelle qui elle-même peut être source d'infertilité indépendamment de l'endométriose [154]. L'infécondité est définie par l'OMS comme l'incapacité à obtenir une grossesse après plus d'un an d'activité sexuelle régulière sans

méthode contraceptive. Elle peut être source de souffrance pour ces couples et interférer avec la vie sexuelle. Les rapports sexuels peuvent perdre leur spontanéité et leur érotisme quand l'objectif unique est la conception [155]. Par ailleurs, dans une revue de la littérature [156], il apparaissait que les techniques d'aide médicale à la procréation (AMP) avaient une incidence négative sur la vie sexuelle. Ceci pouvait s'expliquer par la médicalisation du processus de reproduction et par l'effet des traitements hormonaux. Dans une étude qualitative portant sur 24 interviews de patientes souffrant d'endométriose, l'infertilité entraînait inquiétude et désespoir chez ces femmes, et pouvait contribuer à la rupture de la relation amoureuse [118]. Dans un centre d'AMP, l'analyse de 215 questionnaires de patientes ne présentant pas forcément une endométriose retrouvait une diminution progressive du plaisir sexuel au fur et à mesure des années d'AMP [155].

Parmi les patientes suivies en AMP et bénéficiant de Fécondation In Vitro (FIV), celles ayant une infertilité plus longue et un nombre de cycles de FIV plus importants avaient des scores de qualité de vie sexuelle significativement plus bas touchant préférentiellement le désir (manque de désir: plus de 30%), l'orgasme (absence d'orgasme : 15%) et la sécheresse vaginale (14%) [145].

II.7 Impact des traitements de l'endométriose sur la sexualité

II.7.1 Impact positif des traitements médicaux

Les contraceptifs oraux combinés (COC) et progestatifs sont efficaces pour soulager les douleurs pelviennes et la dyspareunie profonde chez les patientes avec endométriose [159].

Les premières études randomisées, publiées dans les années 1990, ne s'intéressaient qu'à la dyspareunie.

Une étude randomisée ancienne comparant danazol et haute dose d'acétate de méthoxyprogesterone à un placebo, et impliquant des comparaisons avant/après traitement de

plusieurs douleurs distinctes (douleur pelvienne, douleur du bas dos, douleur à la défécation, dysurie, dyspareunie) concluait à une amélioration de la dyspareunie sous traitement [160].

En 1996, une étude randomisée [161] sur 80 patientes avec endométriose confirmée chirurgicalement a comparé Acétate de medroxyprogestérone à une contraception combinée à de faibles doses de danazol. Une amélioration de la dyspareunie et des autres symptômes de l'endométriose évaluée par des échelles visuelles analogiques ou verbales était retrouvée.

Dans une autre étude multicentrique randomisée comparant la gestrinone à un agoniste de la GnRH [162] chez 55 patientes avec endométriose confirmée par chirurgie, une amélioration significative de la dyspareunie (évaluée par l'EVA et l'échelle verbale) était constatée avec les deux traitements.

Dans une étude randomisée, publiée en 2001 [163], portant sur 48 patientes avec endométriose confirmée par chirurgie et comparant l'acétate de medroxyprogestérone à un spray nasal d'agoniste de la GnRH (acétate de Naforelin), une amélioration significative de la dyspareunie à 12 mois était retrouvée dans le groupe acétate de medroxyprogestérone.

Ce n'est qu'au début des années 2000 que les chercheurs ont commencé à s'intéresser à la fonction sexuelle et non à la dyspareunie seule.

Dans un essai randomisé portant sur 90 patientes ayant des douleurs persistantes après chirurgie de l'endométriose, comparant l'acétate de cyprotérone à une pilule monophasique d'éthinyl estradiol et desogestrel, la dyspareunie était diminuée et la fonction sexuelle mesurée par le questionnaire Sabbatsberg Sexual Rating Scale était meilleure après le traitement ($p < 0.001$, Wilcoxon test) dans l'ensemble de la population mais sans différence entre les groupes [164].

De même dans une étude avant/après portant sur 180 patientes traitées médicalement pour endométriose, le dienogest (DNG) et le NETA ont montré des effets sur le contrôle des symptômes douloureux, y compris sur la dyspareunie profonde. Le score total FSFI a augmenté

significativement dans les deux groupes après six mois de traitement mais était toujours inférieur à la valeur seuil de la fonction sexuelle normale [165]. Vercellini et al. ont constaté dans une étude de cohorte avec un suivi de 12 mois qu'un traitement progestatif (n=103) dans le contexte d'endométriose avec dyspareunie profonde sévère améliorait la dyspareunie et permettait une augmentation progressive du nombre de rapports sexuels malgré une réduction du désir [166]. Cette étude montrait ainsi la dissociation entre dyspareunie et fonction sexuelle. Les médicaments permettant la disparition de la douleur ont possiblement un impact positif sur le fonctionnement sexuel des patientes souffrant d'endométriose mais certains effets secondaires peuvent inhiber cet impact positif.

II.7.2 Impact négatif des traitements médicaux

Désir sexuel, libido

L'hormonothérapie, du fait de l'hypogonadisme pharmacologique, affecte les zones cérébrales impliquées dans la réponse sexuelle (désir, excitation, libido), et celles impliquées dans les réponses aux stimuli sexuels sur les organes génitaux périphériques. Par ce biais, elle peut avoir des effets positifs ou négatifs via les mécanismes centraux [167–170].

Ainsi les agonistes de la GnRH, bien qu'améliorant les douleurs pelviennes étaient responsables d'une diminution de la libido et de la lubrification vaginale dans une étude portant sur 80 patientes [156]. Il en est de même pour les progestatifs, dans l'essai randomisé précédemment cité comparant acétate de cyprotérone à une pilule monophasique [164]. L'acétate de cyprotérone était associé à une baisse de la libido chez 18% des patientes malgré une amélioration significative de la fonction sexuelle mesurée par le Sabbatsberg Sexual Rating Scale.

La pilule œstroprogestative semble avoir aussi un impact sur la libido par l'augmentation de la production hépatique du SHBG (sex hormone binding globulin) par l'œstrogène, à l'origine de la diminution des taux de testostérone libre [173]. Cette testostérone jouerait un rôle modulateur

positif dans la sexualité et son déficit serait associé à une humeur négative [174].

L'augmentation de la SHBG par le biais des oestrogènes peut être plus ou moins amplifiée ou réduite en fonction du progestatif associé, ayant des propriétés androgéniques ou anti androgéniques.

Les progestatifs plus anciens dérivés de la testostérone et donc à activité androgène (par exemple, la noréthindrone ou le lévonorgestrel) induisent une augmentation moins prononcée du taux de SHBG alors que les progestatifs plus récents avec plus de spécificité, dérivés de la progestérone et de la spironolactone (par exemple, acétate de chlormadinone ou drospirénone) (à effet partiel anti-androgène) entraînent une augmentation plus prononcée des taux de SHBG avec donc une diminution du taux de testostérone libre [88,173]. La testostérone joue un rôle dans la libido mais n'explique pas tout. Dans une revue systématique d'études (prospectives, rétrospectives et randomisées) publiées entre 1975 et 2011 et impliquant plus de 13000 femmes toutes confondues, Pastor et al [175] ont constaté que sur l'échantillon de femmes avec des niveaux bas de testostérone libre, seulement 20% d'entre elles présentaient une diminution du désir sexuel alors que 80% n'avait pas de changement voir une augmentation du désir sexuel. Ces résultats pourraient indiquer que certaines femmes sont plus sensibles que d'autres aux changements des taux de testostérone [176].

Orgasme

L'orgasme ne semble pas impacté par les traitements hormonaux voir est amélioré.

Dans une étude randomisée en double aveugle sur 340 patientes en bonne santé, recevant un contraceptif hormonal avec un progestatif androgène (30 mcg EE et lévonorgestrel) ou un placebo pendant 3 mois, le score issu du questionnaire sexuel Profil of female sexual function était significativement réduit dans les domaines du désir, de l'excitation et du plaisir dans le groupe traité par rapport au placebo, alors qu'il n'y avait pas de changement significatif dans le domaine de l'orgasme [169].

Dans trois études distinctes, Caruso et al ont évalué de manière prospective l'impact de différents contraceptifs hormonaux contenant des progestatifs antiandrogènes (monophasique 30 mg EE et 3 mg de drospirénone, monophasique 30 mg EE et 2 mg d'acétate de chlormadinone ou le valérate d'estradiol 4-phasique et diénogest) sur le comportement sexuel et ont observé une augmentation du plaisir et de la fréquence de l'orgasme, possiblement lié à la possibilité de vivre la sexualité sans risque de grossesse [177–179].

Lubrification

Aucune différence de lubrification n'a été observée lorsque des contraceptions orales combinées contenant un progestatif antiandrogène ou un progestatif androgène étaient comparées [87].

II.7.3 Impact positif des traitements chirurgicaux

Avant les années 2000, les études ne s'intéressaient pas aux effets à long terme du traitement chirurgical de l'endométriose sur la qualité de vie sexuelle des patientes. En effet les études s'intéressaient préférentiellement à la dyspareunie [148,180] ou à la qualité de vie dans sa globalité.

La qualité de vie dans sa globalité, avant et après traitement chirurgical a été étudiée grâce à des questionnaires validés en français [181] et dans l'endométriose [182,183]. Pour la plupart des cas, une amélioration de la qualité de vie et des douleurs était retrouvée.

Par exemple, dans une étude prospective de 58 patientes bénéficiant d'une résection colorectale pour endométriose, le SF 36 a retrouvé une amélioration de la qualité de vie après chirurgie [184].

Différentes études ont montré que la chirurgie de l'endométriose, avec notamment l'excision radicale de ces lésions, amélioraient considérablement les douleurs et les symptômes de dyspareunie profonde [6,37,180,185–192]. Dans deux études rétrospectives menées par la

même équipe sur 21 et 110 patientes opérées d'endométriose profonde avec atteinte des utérosacrées, une amélioration de la dyspareunie était rapportée dans 94% et 88% des cas respectivement avec une satisfaction pour le traitement chirurgical dans plus de 80% des cas [186,187]. Dans une étude prospective de cohorte sur 73 patientes opérées pour endométriose stade III-IV [193], une amélioration significative de la dyspareunie était retrouvée avec une satisfaction chez plus de 85% des patientes. Pour la chirurgie des patientes avec endométriose rectovaginale, la plupart des études sont observationnelles ou rétrospectives et non comparatives [188] à l'exception d'une étude. Dans cette étude [36] sur 105 patientes dont 44 ont bénéficié d'une chirurgie et les autres d'une attitude expectative, les proportions cumulées de femmes exemptes de dyspareunie profonde modérée ou sévère à 12 mois et 24 mois étaient de 86,2% et 72,9% dans le groupe chirurgie contre 57,1% et 48,2% dans le groupe attitude expectative ($p = 0,001$).

Garry et Abbott sont les précurseurs de l'évaluation de la qualité de vie sexuelle chez les patientes opérées pour endométriose. Dans cet objectif, ils ont utilisé le Sexual Activity Questionnaire (SAQ), questionnaire d'intérêt dans ce travail de Thèse (qui sera développé dans le Chapitre VI). Dans une première étude prospective menée par cette équipe [194], la qualité de vie sexuelle quatre mois après chirurgie radicale de l'endométriose était améliorée dans les différents domaines du SAQ explorés ($n=57$). Abbott et al [180] en 2003, ont publié une étude prospective avec un suivi post-chirurgical sur 5 ans de 135 patientes. Ils ont confirmé l'efficacité significative de l'excision chirurgicale de l'endométriose comme dans l'étude préliminaire à court terme, avec amélioration significative de la fonction sexuelle évaluée par le SAQ chez les femmes souffrant d'endométriose tous stades confondus. La force de l'étude était l'exclusion des patientes utilisant un traitement hormonal, traitement qui pourrait améliorer la dyspareunie voir même améliorer la dysfonction sexuelle [164,177]. Ainsi, seul l'effet du traitement chirurgical était pris en compte. Dans une étude randomisée de la même

équipe comparant la chirurgie avec excision versus rien (procédure diagnostique seule) sur 39 patientes avec endométriose [195], l'amélioration de la fonction sexuelle évaluée par le SAQ n'a été retrouvée qu'après une intervention chirurgicale avec excision.

D'autres études prospectives [39,57,148] ont montré qu'un an après la chirurgie, les patientes avaient une amélioration de la qualité de vie sexuelle, une fréquence accrue des rapports sexuels et une plus grande variété dans la vie sexuelle. Les patientes étaient plus détendues et épanouies pendant et après les rapports sexuels, et avaient plus d'orgasmes satisfaisants. Dans une étude multicentrique incluant 96 patientes dans les suites d'un traitement chirurgical [190], la dyspareunie était réduite et la qualité de vie sexuelle améliorée (réduction du nombre d'interruptions des rapports sexuels, de la culpabilité envers le partenaire, et de la peur de la douleur pendant les rapports sexuels).

Plusieurs études observationnelles avec un faible effectif et une étude rétrospective ont montré chez les patientes avec atteinte colorectale une amélioration considérable de la vie sexuelle après chirurgie : Anaf et al [197] en 2001 (étude observationnelle de 26 patientes), Lyons et al en 2006 [198] (étude observationnelle de 7 patientes), Meuleman et al en 2009 [199] (étude rétrospective de 56 patientes), Kossi et al en 2012 [191] (étude prospective de 26 patientes) et Van den Broeck et al [192] en 2013 (étude prospective de 203 patientes dont 76 avec résection digestive). Cette chirurgie a amélioré tous les domaines évalués (excitation, désir sexuel, fréquence des rapports sexuels, orgasme, douleur pendant les rapports sexuels et satisfaction de la relation) avec une stabilité au cours de la période de suivi qui allait jusqu'à 18 mois.

N Fritzer et G Hudelist [200] en 2017 ont confirmé dans une revue systématique la diminution de la dyspareunie et l'amélioration de la qualité de la vie sexuelle après excision chirurgicale de l'endométriose chez ces femmes symptomatiques. Les 4 articles précédemment cités [39,148,180,196] étaient inclus dans cette revue systématique.

II.7.4 Impact négatif des traitements chirurgicaux

La chirurgie peut malheureusement altérer la qualité de vie sexuelle du fait de complications à l'origine parfois d'autres douleurs ou par la ménopause artificielle occasionnée par une ovariectomie éventuelle.

Dans une étude prospective sur 58 patientes consécutives devant bénéficier d'une chirurgie colorectale pour endométriose [184], la qualité de vie était significativement améliorée ainsi que la dyspareunie (51% de disparition de la dyspareunie et 37% d'amélioration), mais avec un taux élevé de complications post-opératoires. Les procédures chirurgicales étendues, y compris résection intestinale et/ou profonde sont associées à une morbidité plus élevée (fistule rectovaginale (10,3%), hémopéritoine (1,7%), uropéritoine (1,7%), abcès au niveau de l'anastomose colorectale (1,7%) [184], difficulté à vider la vessie (12%) et urgence vésicale par endommagement des nerfs autonomes (31%) [201], incontinence anale [202]), mais aussi dysfonction sexuelle [202,203].

La chirurgie avec préservation des nerfs « *nerf sparing* » peut offrir certains avantages par rapport à la chirurgie conventionnelle [203] avec moins d'altération de l'orgasme. Le but du « *nerf sparing* » est de mieux identifier les fibres nerveuses viscérales et les repères chirurgicaux, afin d'améliorer la dissection pour les préserver.

En effet, les nerfs autonomes sont responsables de l'excitation sexuelle par le contrôle neurogène des vaisseaux sanguins de la paroi vaginale, à l'origine de la vasocongestion et de la lubrification. Les dommages chirurgicaux des fibres viscérales des racines sacrées S4 – S5 dirigées vers le nerf pudendal peuvent se produire en cas de chirurgie du méso rectum inférieur ou de la région recto-vaginale et ainsi être à l'origine de l'atteinte du plaisir orgasmique [203]. Ainsi dans cette étude prospective de 126 patientes opérées pour endométriose profonde avec résection segmentaire rectale [203] un taux significatif de dysfonctions sévères neurologiques pelviennes (dysfonction vésicales, rectales et sexuelles (baisse du désir et de l'orgasme)) étaient

retrouvées dans la technique classique comparée à la technique du *nerf sparing* (86,2% contre 1,6%, $p<0,001$). La mesure de la dysfonction sexuelle se faisait non pas par un questionnaire existant mais par quelques questions sur la fréquence des rapports sexuels, la présence de dyspareunie, de sécheresse vaginale, de saignements après les rapports sexuels, d'utilisation de lubrifiants, changement dans le désir sexuel, fréquence de l'orgasme, détresse due aux changements vaginaux, et satisfaction sexuelle.

Dans une autre étude prospective de 45 patientes après chirurgie d'endométriose profonde avec résection digestive avec ou sans *nerf sparing*, la chirurgie sans *nerf sparing* était associée à une baisse de la lubrification vaginale évaluée par des questions indépendantes sur la lubrification [205] (70% des patientes après une chirurgie conventionnelle et 12% dans le groupe « *nerf sparing* », NS). Dans une étude de cohorte de 108 patientes avec chirurgie d'endométriose profonde [206] comparant technique de chirurgie classique à technique avec *nerf sparing* retrouvait une satisfaction sexuelle diminuée évaluée par le *Female Sexual Function Index* (FSFI) dans le groupe sans *nerf sparing*.

III. *Patients Reported Outcome* (PRO) ou Mesure rapportée par les patientes chez les patientes atteintes d'endométriose

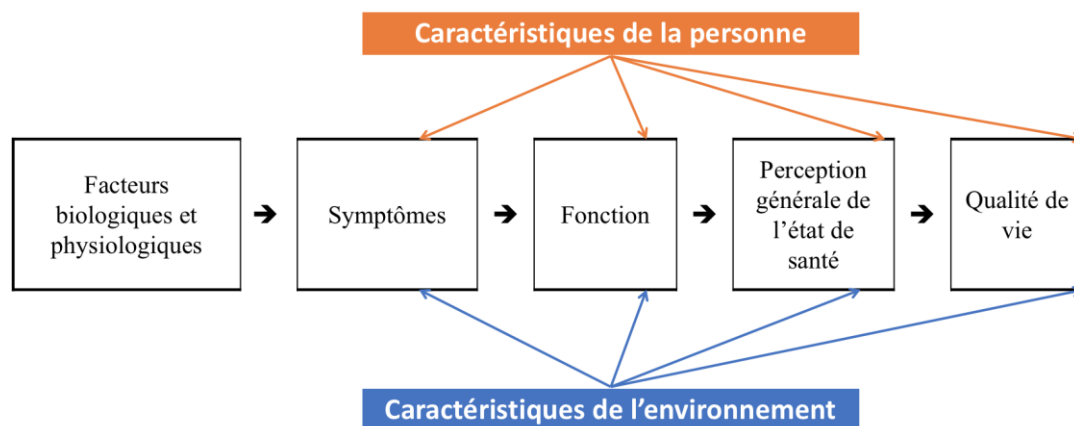
III.1 Généralités *Patients Reported Outcome* (PRO)

III.1.1 Définition des PRO et place des PRO dans les critères de jugement

Les PRO (« Patients Reported Outcomes ») ou mesures rapportées par les patientes sont des mesures de tous les aspects de l'état de santé qui sont directement rapportées par le patient lui-même et dont les réponses ne passent pas par l'interprétation du médecin ni de l'investigateur. La définition des PRO englobe de nombreux critères de jugement utiles dans la recherche sur l'endométriose tels que la fréquence et la sévérité des symptômes (exemple : douleur), la qualité de vie liée à la santé, mais aussi utiles dans une moindre mesure dans le soin tel l'adhérence au traitement et la satisfaction aux soins reçus [207].

Les mesures rapportées par les patientes ont émergé il y a plus de 30 ans [208]. Ils ont connu, ces dernières années, un essor important dans l'évaluation thérapeutique des patients souffrant de pathologie chronique.

Les relations entre les différents critères de jugement ont été initialement décrites grâce au modèle de Wilson et Cleary publié en 1995 [209]. Ce modèle classe les critères de jugement en 5 catégories (dont les 4 derniers peuvent être des PRO) : les mesures biologiques et physiologiques (mesures objectives correspondant à l'évaluation de la fonction d'une cellule, d'un organe ou d'un tissu), les symptômes (perception subjective par les patients de leur état physique ou psychique), la fonction (capacité à réaliser des tâches ou fonctions spécifiques (physiques, sociales ou émotionnelles)), la perception générale de l'état de santé (perception globale du patient de sa santé incluant une échelle de valeur qu'il accorde aux différents symptômes ou incapacité fonctionnelle) et la qualité de vie globale (mesure de satisfaction globale par rapport à sa propre vie qui peut être sans lien avec la santé).



Modèle de Wilson et Cleary (1995)

Adapté de Wilson et Clearly, 1995 [209]

Figure 2. Modèle de Wilson et Clearly

La relation entre ces différents critères de jugement est décrite dans la figure 2. Plus on évolue vers la dernière catégorie (« qualité de vie »), plus l'influence des facteurs environnementaux et des caractéristiques de l'individu est importante.

Dans les travaux de recherche sur l'endométriose, de nombreuses mesures sont rapportées par les patientes : des PRO liés aux symptômes de la maladie (exemple : l'échelle visuelle analogique (EVA) mesurant la douleur, un des symptômes majeurs de l'endométriose [210]), des PRO mesurant certaines fonctions (au premier rang desquelles la fonction sexuelle avec le FSFI et le SAQ), des PRO liés à l'impact de la maladie sur différents domaines de la vie (exemple : l'anxiété et la dépression avec l'échelle HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale* [211]) ou l'absentéisme au travail avec le questionnaire *Health Related Productivity Questionnaire* [212], et enfin des PRO évaluant la qualité de vie (exemple : le SF36 et l'EH-P30 souvent utilisés pour évaluer la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose).

Tout comme les cliniciens, les patients souhaitent de meilleurs résultats à titre individuel mais également pour la communauté (promotion d'un meilleur développement professionnel et d'un système de santé performant). Ainsi il est souhaitable que les PRO soient co-développés par les

patients et les professionnels (cliniciens et chercheurs) afin d'obtenir des outils les plus performant possibles. Il existe de nombreux exemples de collaboration entre patients et professionnels [213,214].

III.1.2. Intérêts et importance des *Patients Reported Outcomes* dans l'endométriose

Le rapport médecin-patient a longtemps suivi un modèle paternaliste dans lequel le patient était considéré comme incapable ni de comprendre sa maladie ni de décider pour lui-même [215]. Ce modèle a abouti à exclure le patient du processus de recherche. Il a connu une évolution progressive vers un modèle plus autonomiste laissant une place aux préférences des patients dans le choix des thérapeutiques [216]. La décision médicale est maintenant une décision partagée entre le médecin et le patient nécessitant une information médicale compréhensible et claire.

Ceci souligne l'intérêt des *Patients Reported Outcomes* (PRO) qui apportent ainsi une information optimale sur la perception qu'a le patient de l'impact de la maladie sur son quotidien, son besoin de prise en charge, ses préférences et l'évolution quant à son traitement [217]. Dans l'endométriose, la douleur peut s'expliquer par plusieurs mécanismes, expliquant la variabilité importante de la perception et de la description de la douleur par les patientes. Par ailleurs, la description des symptômes douloureux par les cliniciens est souvent incomplète lorsqu'il s'agit de douleurs pelviennes sévères, de dysménorrhée et de dyspareunie [218]. L'utilisation des PRO dans la pratique clinique quotidienne [219] permet de réduire cet écart entre la description du clinicien et le vécu de la patiente et ainsi d'aider à adapter les stratégies thérapeutiques pour mieux répondre aux besoins du patient. Plus les critères d'évaluation impliquent les caractéristiques de l'individu et de son environnement, plus les PRO sont utiles (cf figure 2. Modèle de Wilson et Cleary décrit précédemment).

L'évaluation en pratique clinique et en recherche de la qualité de vie des patientes souffrant d'endométriose ne peut se faire qu'avec l'utilisation des PRO. Il est d'ailleurs démontré que deux

patientes avec le même profil clinique n'ont pas nécessairement la même perception de leur qualité de vie [218].

Dans une étude publiée dans le *British Medical Journal*, Nelson et al [220] ont confirmé l'importance des PRO en décrivant plusieurs exemples d'utilisation des PRO dans les soins primaires et secondaires. Les résultats de cette étude plaident en faveur d'une utilisation plus large des PRO pour améliorer la qualité des soins. Pour la plupart des patients, en dehors de la recherche clinique, il n'existe pas de méthode parfaite pour communiquer sur leurs besoins, leurs symptômes, leur réponse au traitement ou encore les effets secondaires indésirables.

C'est pour ces différentes raisons que l'agence américaine pour le médicament « *Food Drug Agency* » ou FDA [221] recommandent l'utilisation des PRO pour l'évaluation des répercussions de l'endométriose et pour l'évaluation des stratégies thérapeutiques.

III.1.3 Méthodes de développement des PRO et validation psychométrique - Initiative COSMIN

Les publications de ces trois dernières décennies ont utilisé un grand nombre de PRO. On constate par exemple que la qualité de vie sexuelle chez les patientes avec endométriose a été évaluée par des instruments différents sans nécessairement qu'un processus de validation n'ait été réalisé. Cette hétérogénéité et le manque de consensus dans le choix des questionnaires rendent difficile la généralisation des résultats de ces nombreuses études (Chapitre VIII).

La FDA exige désormais que tous les instruments de mesure soient rigoureusement validés avant leur utilisation dans les essais cliniques pour ne pas conduire à des conclusions erronées pouvant influencer faussement la prise en charge thérapeutique [222].

L'élaboration d'un questionnaire repose sur une méthodologie rigoureuse. Afin de générer un ensemble d'items, les auteurs doivent se fonder sur les connaissances issues de la littérature et sur des études qualitatives centrées sur l'interrogatoire de plusieurs patientes. Les caractéristiques du questionnaire développé doivent ensuite être évaluées en s'intéressant

spécifiquement à sa compréhension, son applicabilité, sa fiabilité (analyse factorielle exploratoire), sa validité et sa sensibilité au changement [223,224].

Le COSMIN [225] (*C*onsensus-based *S*tandards for the selection of health *M*easurement *I*nstruments), publié en 2016, est une initiative d'une équipe multidisciplinaire internationale de chercheurs visant à améliorer la sélection des instruments de mesure tant dans la recherche que dans la pratique clinique quotidienne en développant des outils afin de sélectionner l'instrument disponible le plus approprié. L'objectif principal de ce projet était de développer un consensus et d'élaborer une checklist pour évaluer la qualité méthodologique des études portant sur les propriétés de mesure [225].

Des relations entre les propriétés de mesure pertinentes ont été établies afin d'évaluer les instruments de mesure et parvenir à un consensus sur la terminologie et les définitions de ces propriétés de mesure (cf figure 3). La taxonomie comprend 3 domaines contenant les propriétés de mesure : la fiabilité, la validité et la mesure de la sensibilité au changement ou « *responsiveness* ».

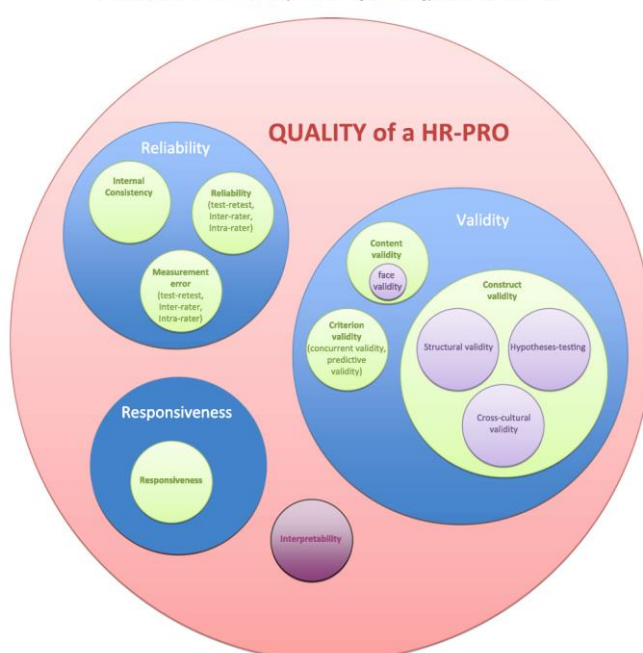


Fig. 2. COSMIN taxonomy of relationships of measurement properties. Abbreviations: COSMIN, COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments; HR-PRO, health related-patient reported outcome.

Source COSMIN [225]

Figure 3. Qualités psychométriques des mesures rapportées par le patient (*Patients Reported Outcome*)

Dans le domaine de la validité, les propriétés de mesures retenues sont la validité de construit (incluant validité de structure, hypothèses testées et validité interculturelle (quand l'outil est développé à l'étranger)), la validité de contenu (incluant la validité de face) et la validité critérielle.

Dans le domaine de la fiabilité, les propriétés de mesure retenues sont la consistance interne, l'erreur de mesure et la fiabilité (inter et intra évaluateur).

Dans le domaine de la mesure de la sensibilité au changement, il n'y a qu'une propriété de mesure qui donne son nom au domaine.

Les définitions et les critères de qualité des différents domaines et des différentes propriétés sont listés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2). Ce tableau est une adaptation en Français du tableau de Gagnier et al auquel nous avons ajouté la description des propriétés de mesure [226].

Tableau 2. Définitions et critères de qualité d'une propriété de mesure

Propriétés	Description	Critère de qualité
FIABILITÉ (précision de mesure) « <i>Reliability</i> » L'erreur due aux possibles divergences d'appréciation		
Consistance interne « <i>Internal consistency</i> »	Dans quelle mesure les items d'un questionnaire sont corrélés (homogènes), et donc mesurent le même concept ? Si les différents items sont résumés en un score global, il faut que les différents items soient suffisamment corrélés. La consistance interne mesure cette corrélation entre les items et suggère si les items mesurent la même construction. Le coefficient α de Cronbach est souvent considéré comme un paramètre reflétant l'unidimensionnalité d'un groupe d'items (structure interne d'un instrument).	+ Échelle unidimensionnelle et Cronbach $\alpha(s) \geq 0.70$ (items suffisamment corrélés) Rq : des valeurs $> 0,95$ peuvent indiquer que l'instrument contient trop d'éléments qui évaluent la même construction sous-jacente et suggère un haut niveau de redondance ? Non déterminé - Échelle non unidimensionnelle ou Cronbach $\alpha(s) < 0,70$
Fiabilité « <i>Reliability</i> »	Hétéro-évaluation, il est possible de répéter la mesure en ayant recours à plusieurs évaluateurs : fidélité inter-juges Part d'erreur due aux fluctuations temporelles (évaluations dans le temps) fidélité test-retest Dépend de la stabilité du résultat aux fluctuations quotidiennes ou hebdomadaires. La fiabilité dépend d'une bonne formation des évaluateurs et d'une bonne standardisation. Reproductibilité de la mesure.	+ Corrélacion intraclasse (CCI) (variables continues) ou coefficient Kappa pondéré $\geq 0,70$ (pour variables catégorielles) ou Pearson's $r \geq 0,80$ (variables continues) ? Non déterminé - CCI ou coefficient de Kappa pondéré $< 0,70$ ou Pearson's $r < 0,80$
Erreur de mesure « <i>Measurement error</i> »	Erreur de mesure absolue Mesurée souvent par l'erreur standard de mesure (SEM) SEM est à la racine carrée de la variance d'erreur d'une ANOVA Smallest Detectable Change (SDC = $1,96 * \text{racine carré de } 2 * \text{SEM}$) représente le changement minimal à surmonter pour assurer un réel changement. Si $p < 0,05$, réel changement. SEM représente l'écart type des mesures répétées d'un individu. L'erreur de mesure acceptable dépend de l'amélioration ou de la détérioration que l'on veut détecter « minimal important change » (MIC). Un instrument est cliniquement utile quand il s'agit d'une erreur de mesure plus petite que le changement important minimal (MIC). SDC et le MIC peuvent	+ Minimal important change (MIC) > plus petit changement détectable ? MIC non déterminé - $\text{MIC} \geq \text{SDC}$?? plutôt inverse ???

	être utilisés pour décider si un véritable changement cliniquement pertinent s'est produit chez un patient.	
VALIDITE		
Validité de contenu « <i>content validity</i> »	Degré dans lequel le domaine d'intérêt est bien mesuré ou reflété par les différents items du questionnaire Ex : les items traduisent-ils bien l'anxiété ? Par ailleurs, le contenu de l'instrument de mesure doit correspondre à la population cible et doit être validé par celle-ci. Peut être évalué en interrogeant les patients et les professionnels sur la pertinence, l'exhaustivité et l'intelligibilité des éléments. Sont-ils pertinents et bien compris ? Ex : trop de patients ne répondent pas à la question (parce qu'elle ne s'applique pas à eux ou parce qu'elle les dérange) Trop de patients répondent au moyen de la même modalité (notamment de réponse la plus élevée ou la plus basse) >70 % = mauvais item (effet seuil/plafond)	+ La population cible considère que tous les éléments du questionnaire sont pertinents ET considère que le questionnaire est achevé ? Aucune implication de population cible - La population cible considère les éléments du questionnaire comme étant sans objet OU considère que le questionnaire est incomplet
Validité de face	Imaginons que notre instrument ait bénéficié d'une méthodologie de qualité, notamment que toutes les étapes ci-dessus aient été passées avec succès ; il est néanmoins parfaitement possible qu'à sa lecture, un utilisateur potentiel ait l'impression que l'instrument mesure, en réalité, autre chose que de l'anxiété par exemple. Vérifier qu'un thermomètre a bien la tête d'un thermomètre.	+ Description claire de l'objectif de mesure, de la population cible, des concepts mesurés et des items sélectionnés. La population cible devra être impliquée dans la sélection des items. ? Description claire manquante - Pas de population cible impliquée
Validité de construit « <i>construct validity</i> » Représente la construction		
Validité de structure ou validité intraconcept « <i>structural validity</i> »	Évaluer l'unidimensionnalité des items. Un seul et même concept, forment-ils une famille unidimensionnelle ? Méthode exploratoire (diagramme des valeurs propres) ou confirmatoire d'une structure (analyse factorielle confirmatoire).	+ Les facteurs expliquent au moins 50% de la variance ? Variance non mentionnée - Les facteurs expliquent <50% de la variance
Hypothèse testée Ou validité interconcept	Degré avec lequel le score d'un instrument se rapporte à d'autres instruments de mesure d'une manière cohérente avec des hypothèses prédéfinies. En effet, l'absence de gold standard, la façon usuelle pour analyser les PRO consiste à tester les hypothèses concernant 1) les relations attendues avec d'autres instruments de mesure de bonne	+ Corrélation avec un instrument mesurant la même construction $\geq 0,50$ OU au moins 75% des résultats sont conformes aux hypothèses, ET la corrélation avec les constructions apparentées est supérieur à celui des constructions non apparentées ? Uniquement des corrélations déterminées avec des constructions non apparentées

	qualité et /ou 2) les différences attendues entre les groupes concernés. Il est important de définir des hypothèses à l'avance lors de l'évaluation de la validité de construction d'une PRO, pour permettre aux auteurs de tirer des conclusions impartiales après la collecte et l'analyse des données. Ex : faire des hypothèses sur les relations qui existent entre l'anxiété et un certain nombre de variables, afin de vérifier expérimentalement que le score issu de l'instrument vérifie les mêmes relations. Les étudiants sont sensés être plus anxieux lors d'un examen que sur une plage	- Corrélation avec un instrument mesurant la même construction <0,50 OU <75% des résultats sont conformes aux hypothèses, OU la corrélation avec les constructions apparentées est plus faible qu'avec des constructions non apparentées
Validité interculturelle « <i>Cross-cultural validity</i> »	Déterminer si les éléments d'une PRO se comportent de manière similaire dans différentes populations, par exemple dans différents groupes ethniques ou linguistiques, différents sexes ou groupes d'âge ou différentes populations de maladies. Reflète de manière adéquate les performances du questionnaire de la version originale	
Validité critérielle ou concourante « <i>criterion validity</i> »	Mesure dans laquelle le score d'un instrument se rapporte à un gold standard, qu'il est fortement corrélé avec ce gold standard ou cet instrument de référence (hétéro-évaluation) Étant donné que les PRO mesurent les constructions qui ne peuvent être rapportées que par les patients eux-mêmes, il n'existe pas d'étalon-or pour ces mesures. La seule exception est la version longue lors de l'étude d'une version courte de la même PRO	+ Arguments convaincants selon lequel le gold standard est bien le gold standard et que la corrélation avec les gold standard est ≥ 0.7 ? Aucun argument convaincant selon lequel le gold standard est bien le gold standard OU conception douteuse - Corrélation avec le gold standard <0,7 malgré une méthode et conception adéquate
SENSIBILITÉ AU CHANGEMENT		
Sensibilité au changement « <i>Responsiveness</i> »	La sensibilité au changement est une mesure de validité longitudinale. Par analogie avec validité de construction longitudinale, la validité doit être évaluée par des hypothèses prédéfinies, par exemple sur corrélations attendues entre les changements de mesures ou différences dans les changements entre groupes connus. Capacité d'un questionnaire à détecter des changements cliniquement importants au fil du temps, même si ces changements sont faibles. Une autre mesure adéquate de la réactivité est l'aire sous la courbe (ROC) curve (AUC) [40], qui est une mesure de la capacité d'un questionnaire pour distinguer les patients qui ont et	+ Corrélation avec un instrument mesurant la même construction $\geq 0,50$ OU au moins 75% des résultats sont conformes aux hypothèses OU Aire ss la courbe $\geq 0,70$, ET corrélation avec les constructions sont plus élevées qu'avec les constructions non apparentées ? Uniquement des corrélations déterminées avec des constructions non apparentées - Corrélation avec un instrument mesurant la même construction <0,50 OU <75% des résultats sont conformes à la hypothèses OU aire sous la courbe <0,70, OU corrélation avec les constructions sont inférieures à celles des constructions non apparentées

	n'ont pas changé, selon un critère externe. Nous considérons une Aire sous la courbe d'au moins 0,70 pour être adéquate.	
--	--	--

Les critères sont basés sur Terwee et al [227]

+ : Suffisant

- : Insuffisant

? : Indéterminé

III.1.4 Outils de mesure génériques ou spécifiques dans l'endométriose

Deux types d'échelles peuvent être utilisées pour évaluer un état de santé: les échelles génériques ou échelles spécifiques de la pathologie évaluée, en l'occurrence l'endométriose [228].

Les échelles génériques évaluent l'état de santé, quel que soit la pathologie dont souffre la patiente ou même en l'absence de maladie. Elles intègrent un très grand nombre de paramètres afin de tenir compte de la femme dans sa globalité. L'avantage de ce type d'échelle est de permettre la comparaison de groupes de sujets avec des pathologies différentes ou avec la population générale. Malheureusement, ces échelles présentent le défaut majeur d'être peu sensibles au changement et ainsi d'être moins performantes pour évaluer l'évolution au cours d'une maladie précise. Par ailleurs, chez les patientes atteintes d'une pathologie particulière et invalidante, certains aspects spécifiques peuvent être insuffisamment pris en compte lorsqu'une échelle générique est utilisée. Le score issu de l'utilisation de l'échelle peut ainsi surévaluer ou sous-évaluer l'effet d'une stratégie thérapeutique.

A contrario, les échelles spécifiques permettent d'étudier plus finement l'état de santé comme la qualité de vie dans le contexte particulier de la maladie dont la patiente est atteinte. Ces échelles sont plus sensibles au changement. Néanmoins, par définition, elles ne peuvent pas être utilisées pour comparer l'effet de maladies différentes sur la qualité de vie par exemple. De plus, elles ne peuvent pas mesurer des événements inattendus. Les questions étant plus pertinentes et plus proches de la vie quotidienne des patientes, ces échelles présentent une qualité indéniable d'avoir des taux de non-réponses plus faibles.

Les recherches qualitatives portant sur la perception de l'endométriose par les patientes ont suggéré que le développement et l'utilisation d'instrument d'évaluation de la qualité de vie spécifiquement relié à cette maladie ou validé dans ce type de population pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patientes [111]. Ceci souligne l'importance du développement et de la validation de ce type d'échelles.

III.2 Évaluation de la douleur et des symptômes douloureux chez les femmes souffrant d'endométriose

Le principal symptôme de l'endométriose est la douleur et les trois principaux symptômes douloureux liés à l'endométriose sont les dysménorrhées (menstruations douloureuses), la dyspareunie (douleur au cours des rapports sexuels) et les douleurs pelviennes chroniques. Une évaluation optimale de la douleur par des échelles et des questionnaires adaptés est nécessaire afin d'appréhender au mieux la réponse au traitement.

Dans une revue systématique publiée en 2014 s'intéressant aux échelles de la douleur utilisées dans la littérature sur les symptômes douloureux de l'endométriose entre 1980 et 2012 [229], l'échelle visuelle analogique (EVA) était l'échelle la plus utilisée. La simplicité de cette échelle, qui se présente sous forme de réglette allant de 0 (pas de douleur) à 100 mm (douleur maximale), explique très probablement ce résultat. Cette échelle peut être utilisée pour les 3 types de symptômes. Elle évalue précisément la douleur et est considérée comme le « gold standard » [230].

L'échelle numérique subjective (ENS) est aussi fréquemment utilisée et présente l'avantage de n'avoir aucun support matériel. La patiente doit attribuer un chiffre à sa douleur allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable).

Bien que appropriées pour la mesure individuelle de douleur, ces échelles (EVA et ENS) ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité des symptômes de l'endométriose [218] et ne permettent pas de mesurer précisément l'ensemble des symptômes douloureux dont souffrent les patientes

avec endométriose ni l'impact de ces douleurs sur la vie de ces femmes. Cette hétérogénéité et la variété des douleurs ressenties rendent difficile l'interprétation de certains travaux utilisant ces échelles simples. Par exemple, dans une étude randomisée comparant laparoscopie avec excision des lésions d'endométriose à la laparoscopie uniquement diagnostique, bien que la chirurgie avec excision semblait efficace sur les douleurs en général, il n'était pas possible de discriminer l'effet de cette chirurgie avec excision par rapport à celui de la laparoscopie diagnostique sur les différents symptômes douloureux [195].

Pour faire face à cet écueil, plusieurs questionnaires plus complexes évaluant les symptômes douloureux ont été développés. Le Biberoglu et Behrman score [231] consiste en l'évaluation des trois symptômes douloureux (dysménorrhée, dyspareunie et douleur pelvienne) et de deux signes obtenus à la palpation gynécologique (sensibilité pelvienne et induration). Chaque symptôme est classé comme absent, moyen, modéré et sévère. Les sous-scores obtenus peuvent être combinés pour donner un score total ([230].

Le « *daily electronic Endometriosis Pain and Bleeding Diary* », spécifique de l'endométriose, comprend des items développés grâce à la collaboration de patientes et de cliniciens. Ce questionnaire couvre plusieurs aspects : la dysménorrhée, la douleur pelvienne chronique, la dyspareunie, les saignements vaginaux et l'utilisation d'antalgiques. Cependant ce questionnaire est complexe du fait de la nécessité d'une collecte des symptômes au quotidien [231].

En 2000, dans une étude prospective [233] portant sur 134 patientes, un auto-questionnaire de symptômes a été développé à partir des symptômes et des antécédents de chirurgie d'endométriose afin de prédire la présence d'endométriose profonde postérieure. Les variables permettant de prédire au mieux l'endométriose profonde postérieure étaient la défécation douloureuse pendant les règles (OR= 3,9 IC95% 1,7-8,9), la dyspareunie sévère évaluée avec l'échelle visuelle analogique > ou égal à 8 (OR=4,6 IC 95% 1,5-14,2), la douleur autre que

cyclique (OR= 2,5 IC 95%1,1 -5,6) et des antécédents de chirurgie pour endométriose (OR=2,6 IC 95% 1,1-6,3).

Plus récemment, en 2017, un questionnaire spécifique évaluant les symptômes douloureux de l'endométriose a été développé grâce à une procédure DELPHI analysant les interviews de patientes avec endométriose et de praticiens spécialisés dans le domaine. Ce processus DELPHI a permis la sélection d'items faciles à comprendre par les patientes et utiles pour le traitement médical par le médecin [220].

Il s'agit d'un auto-questionnaire bref, comportant 21 items dérivés de mots et de phrases obtenus à partir de récits de patientes douloureuses avec endométriose. Il comporte 4 dimensions : douleur pelvienne, dysménorrhée, dyspareunie et symptômes douloureux digestifs. L'ensemble des réponses permet l'obtention d'un ou plusieurs résultats agrégés permettant la caractérisation de la douleur liée à l'endométriose. Cette échelle présente l'avantage d'être facilement compréhensible par les patientes car conçu à partir de phrases ou mots ou de description des douleurs par les patientes elle-même [234].

III.3 Évaluation de l'impact sur différents aspects de la vie des femmes souffrant d'endométriose

L'endométriose altère de nombreux autres domaines de la vie quotidienne des patientes tels que la fertilité et la productivité au travail. Elle est aussi à l'origine de fatigue, d'anxiété et de dépression.

Voici quelques exemples de questionnaires utilisés dans l'endométriose :

Le FertiQoL est un instrument permettant d'évaluer l'infertilité chez les femmes souffrant d'endométriose. Il est d'ailleurs spécifique de cette pathologie [235].

Le questionnaire Health Related Productivity est un questionnaire permettant de mesurer l'impact d'une maladie sur la productivité au travail (absentéisme) et dans les tâches ménagères.

Ce questionnaire générique a été validé dans l'endométriose [212,236].

Le PROMIS Fatigue Short form est un questionnaire générique évaluant la fatigue qui a été validé dans l'endométriose [236].

Le questionnaire HADS est un questionnaire générique très utilisé dans de nombreuses pathologies permettant l'évaluation de l'anxiété et de la dépression. Il n'a néanmoins pas été validé dans l'endométriose [211].

III.4 Évaluation de la qualité de vie des patientes souffrant d'endométriose

Selon l'OMS (WHO, 1996) la qualité de vie est définie comme : « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ».

La figure 4 illustre l'impact de l'endométriose sur la vie d'une patiente.

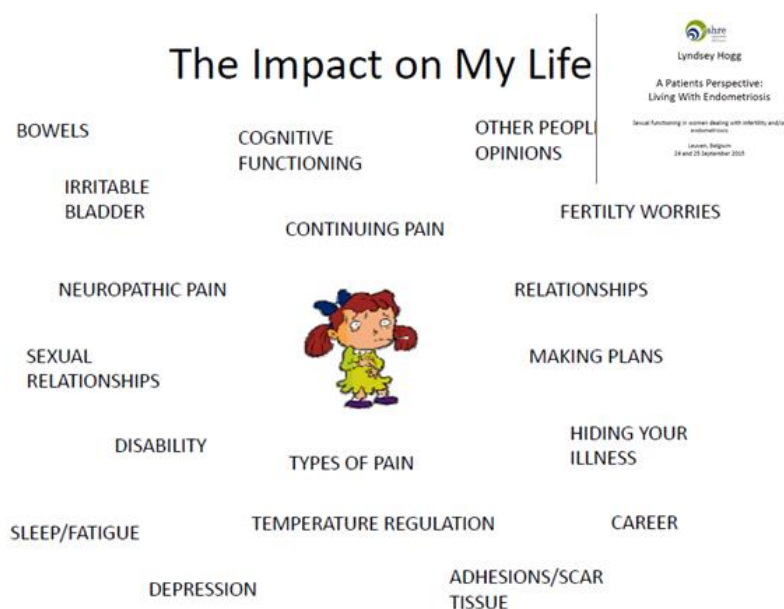


Figure 4. Qualité de vie d'une patiente souffrant endométriose

Il existe des auto-questionnaires de qualité vie génériques validés dans l'endométriose et spécifiques de cette pathologie chronique. Dans une revue systématique portant sur des études publiées entre 1999 et 2006, le SF 36 (ou ses formes dérivées tel que le SF12) et l'EuroQol EQ-5D étaient les 2 échelles génériques de qualité de vie les plus fréquemment utilisées chez les femmes souffrant d'endométriose [44,237]. Le questionnaire SF-36, traduit en français, comprend 36 questions évaluant la santé physique et mentale d'un individu avec 8 dimensions (activités physiques, activités sociales, résistance morale, physique et émotionnelle pour accomplir les tâches quotidiennes, douleur physique, santé mentale générale, vitalité, perception de l'état de santé en général). Bien que le SF36 ait une bonne validité de structure, il n'existe pas de bonne corrélation entre cette échelle de qualité de vie et l'intensité des douleurs ou le recours aux médicaments chez ces patientes avec endométriose [238].

L'EQ-5D bien que très utilisé dans l'endométriose n'a été que récemment validé spécifiquement dans cette pathologie par notre équipe [182]. Cet auto-questionnaire est composé de 2 parties : la première partie est descriptive avec cinq questions sur plusieurs dimensions de la qualité de vie (mobilité, soins personnels, activités quotidiennes, douleur / inconfort, et anxiété / dépression). Chaque dimension peut être notée selon trois niveaux : « pas de problème », « quelques problèmes » et « problèmes majeurs ». Les réponses aux cinq dimensions conduisent ensemble à un indice agrégé, l'« indice EQ-5D ». La deuxième partie de l'échelle est l'« EQ Visual Analogic Scale » (EQVAS) qui est la propre évaluation de la patiente de son état de santé général à l'aide d'une échelle visuelle semblable à un thermomètre [239,240].

Il existe d'autres questionnaires génériques validés dans l'endométriose mais moins utilisés tels que :

- le *World Health Organisation Quality of Life* (WHOQoL BREF) composé de 6 dimensions (physique, psychologique, degré d'indépendance, relation sociale, environnement, spiritualité) [241].
- L'indicateur de santé perceptuelle de Nottingham (ISPN) composé de 6 dimensions (le sommeil (5 questions), la mobilité physique (8 questions), l'énergie (3 questions), la douleur (8 questions), les réactions émotionnelles (9 questions), l'isolement social (5 questions)) [242].

La place des échelles de qualité de vie spécifiques de l'endométriose est moins importante dans la littérature. Dans une revue de la littérature publiée 2002, s'intéressant à la mesure de la qualité de vie des patientes souffrant de pathologies gynécologiques chroniques dont l'endométriose [50], Jones et al ne trouvaient que 2 échelles de qualité de vie spécifiques de l'endométriose publiées par Colwell en 1998 et par Bodner en 1997 [149,243]. L'échelle développée par Colwell est difficile à exploiter en raison de sa longueur (91 items). L'échelle spécifique de l'endométriose de Bodner présentait une faible sensibilité au changement pour toutes les dimensions exceptées pour la douleur. En 1999-2000, Jones et al ont développé, suite à des entretiens avec des patientes atteintes d'endométriose, une échelle spécifique plus facile à exploiter : l'*Endometriose Health Profile-30* (EHP30). L'EHP30 présente une meilleure sensibilité aux changements pour évaluer les traitements que le SF36 [244,245]. Elle a par ailleurs été validée en langue française [246]. La construction de ce questionnaire EHP30 s'est faite en plusieurs étapes. La première étape a permis d'identifier 87 items à partir d'interrogatoires de patientes symptomatiques avec endométriose prouvée chirurgicalement. Ce questionnaire a été soumis à un 2^{ème} sous-groupe pour vérifier la validité de ces items. Les patientes étant satisfaites du questionnaire, aucune modification n'a été réalisée. La 2^{ème} étape a consisté en une large diffusion afin de déterminer les items les plus pertinents. Enfin, la 3^{ème} étape a permis d'évaluer la validité de construit (avec comparaison au SF36) et la

reproductibilité [247,248]. La version finale de l'EHP30 se compose de deux parties : un questionnaire de base de 30 éléments qui est applicable à toutes les femmes atteintes d'endométriose, se rapportant à cinq sous-échelles : douleur (11 items), contrôle et impuissance (6 items), émotions (6 items), soutien social (4 items) et image de soi (3 items). Le second questionnaire est composé de 23 items avec six sous-échelles, dont certaines parties ne sont pas applicables à toutes les femmes : la relation avec les enfants (2 items) (par définition non applicable aux femmes sans enfants), la vie professionnelle (5 items), les relations sexuelles (5 éléments), la relation avec le monde médical (4 items), la relation avec le traitement (3 items) et l'infertilité (4 items). Les réponses sont notées sur une échelle de Likert sur 5 points (0-4) [284,285]. L'EHP30 [250] et le SF-36 [238] ont fait l'objet d'un processus rigoureux de validation dans l'endométriose, mais leur utilisation en routine et en recherche s'est avérée complexe du fait du nombre très important de questions et de la complexité de leur *scoring*. Pour ces différentes raisons une version plus courte de l'EHP30 nommée *Endometriosis Health Profile 5* (EHP5), contenant 11 items (douleur, contrôle, émotions, soutien social, auto-image, et travail, relations avec les enfants, rapports sexuels, sentiments sur la profession libérale, traitement et l'infertilité), a été développée [251] et validée récemment en langue française [49]. L'EHP-5 présente une excellente validité psychométrique [183] .

Ces questionnaires n'intègrent malheureusement pas ou peu la qualité de vie sexuelle. Le questionnaire EHP30 est le seul questionnaire développé spécifiquement pour les femmes atteintes d'endométriose et étudiant leur fonction sexuelle. Cependant, ce questionnaire ne comprend qu'une petite section de cinq questions évaluant la fonction sexuelle, ce qui le rend peu performant pour l'évaluation approfondie de la vie sexuelle.

III.5 Évaluation de la fonction sexuelle chez les femmes souffrant d'endométriose

Comme nous l'avons vu précédemment, la fonction sexuelle des femmes souffrant d'endométriose peut être altérée par les douleurs induites par la maladie mais également par les

traitements entrepris. La dyspareunie, bien qu'étant un symptôme de prévalence élevée dans l'endométriose (60,6% des patientes avec endométriose contre 34,9% des témoins dans une étude cas témoins de 300 patientes avec endométriose confirmée par chirurgie [148]), elle n'est pas le seul déterminant de la fonction sexuelle chez les patientes avec endométriose [147].

Afin notamment d'évaluer l'efficacité des stratégies thérapeutiques, l'analyse de la fonction sexuelle est indispensable et ne doit pas se limiter à la dyspareunie.

Dans une revue systématique en 2016 par Fritzer évaluant la qualité de vie sexuelle après les traitements chirurgicaux, les auteurs soulignaient le faible nombre d'études utilisant des instruments standardisés d'évaluation de la fonction sexuelle [200].

Les outils utilisés pour évaluer cette fonction sexuelle doivent présenter un certain nombre de qualités telles qu'être adaptés à la population et être standardisés. Il n'existe, à ce jour, aucun questionnaire spécifique d'évaluation de la fonction sexuelle pour les patientes souffrant d'endométriose. Seuls des questionnaires génériques sont utilisés dans la littérature.

Les différents questionnaires utilisés pour évaluer la fonction sexuelle et la qualité de vie sexuelle dans l'endométriose sont répertoriés ici. **Nous détaillerons à la fin de ce sous chapitre le Sexual Activity Questionnaire (SAQ), questionnaire fréquemment utilisé et qui représente notre questionnaire d'intérêt.**

Le FSFI

Un autre questionnaire fréquemment utilisé est le Female Sexual Function Index (FSFI). C'est un instrument multidimensionnel développé et validé par Rosen et al en 2000 [252] dans une étude multicentrique portant sur des femmes atteintes de troubles de l'excitation sexuelle (n=128) et des témoins de même âge (n=131). Cet outil de mesure s'est avéré avoir un degré élevé de cohérence interne et de fiabilité. Des différences très significatives ont été observées dans les six dimensions entre les patientes et les témoins, indiquant que ce questionnaire est

très sensible pour différencier les réponses entre les femmes sexuellement dysfonctionnelles et non dysfonctionnelles. C'est le questionnaire le plus utilisé dans le domaine de l'endométriose. Il se compose de 19 items (cf figure 5), répartis en six domaines évaluant la fonction sexuelle : désir, excitation, lubrification, orgasme, satisfaction, et douleur. Plusieurs études de validation ont montré que le FSFI était hautement fiable et valide [253–257]. Le FSFI a été traduit dans plusieurs langues. Chaque item se calcule sur un score de 0 à 5. Le score total est la somme de tous les items, avec une pondération en fonction des domaines (cf figure 6). Plus le score est élevé, meilleure est la sexualité. La dysfonction sexuelle est définie par un score inférieur à 26,55 [258].

Ce questionnaire présente l'avantage d'être souvent utilisé. Il est donc connu par de nombreux cliniciens et chercheurs. C'est un score facile d'utilisation et la complétion des réponses est rapide (15-20 minutes). Il a un *cutoff* pour définir les dysfonctions sexuelles, ce qui est un avantage pour la recherche clinique. Le FSFI est multidimensionnel et donc le score total ne se fait pas par simple addition mais avec une factorisation. Cette caractéristique multifactorielle peut aussi être vue comme un avantage car permettant une analyse plus complète de la fonction sexuelle.

Il présente néanmoins certains inconvénients. Tout d'abord, il a été développé pour les patientes avec un partenaire hétérosexuel ; or une dysfonction sexuelle peut survenir même en l'absence de partenaire sexuel. Il n'est pas recommandé de l'utiliser en l'absence de partenaire hétérosexuel. Ensuite, comme le notent Meyer-Bahlburg et Dolezal [259] dans leur critique de l'emploi méthodologique du FSFI dans le cadre de la recherche, la catégorie zéro dans l'ensemble de réponses est conceptuellement distincte de l'évaluation du fonctionnement sexuel. Le zéro peut être dû soit à l'absence d'activité sexuelle par dysfonction sexuelle soit à l'absence de partenaire. Ainsi, l'utilisation incorrecte de la catégorie zéro dans le calcul du domaine FSFI

et des scores totaux sous-estimerait considérablement les scores de fonctionnement sexuel des femmes.

Voici quelques exemples d'utilisation du FSFI dans l'endométriose :

Le FSFI a notamment permis d'évaluer la fonction sexuelle chez des patientes traitées chirurgicalement. Dans une étude multicentrique prospective portant sur 96 patientes [196], aucune amélioration de la fonction sexuelle n'était retrouvée.

Dans une étude de cohorte multicentrique de 125 patientes, utilisant le FSFI, une corrélation statistiquement significative a été trouvée entre le dysfonctionnement sexuel et l'intensité de la dyspareunie [141].

Il en est de même dans une autre étude transversale portant sur 111 patientes avec confirmation histologique d'endométriose. L'analyse multivariée retrouve que les douleurs pelviennes modérées à sévères (OR 3,4 (IC à 95% : 1,3–8,8)) étaient associées à un risque accru de dysfonction sexuelle féminine, ainsi que les stades avancés d'endométriose (III ou IV de *l'American Society for Reproductive Medicine* révisé) (OR ajusté= 4,4 (IC à 95% 1,3-15,5)) [132].

Appendix A—Female Sexual Function Index (FSFI)*

Question	Response Options
Q1: Over the past 4 weeks, how often did you feel sexual desire or interest?	5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never
Q2: Over the past 4 weeks, how would you rate your level (degree) of sexual desire or interest?	5 = Very high 4 = High 3 = Moderate 2 = Low 1 = Very low or none at all
Q3: Over the past 4 weeks, how often did you feel sexually aroused (“turned on”) during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never
Q4: Over the past 4 weeks, how would you rate your level of sexual arousal (“turn on”) during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Very high 4 = High 3 = Moderate 2 = Low 1 = Very low or none at all
Q5: Over the past 4 weeks, how confident were you about becoming sexually aroused during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Very high confidence 4 = High confidence 3 = Moderate confidence 2 = Low confidence 1 = Very low or no confidence
Q6: Over the past 4 weeks, how often have you been satisfied with your arousal (excitement) during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never

Question	Response Options
Q7: Over the past 4 weeks, how often did you become lubricated ("wet") during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never
Q8: Over the past 4 weeks, how difficult was it to become lubricated ("wet") during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 1 = Extremely difficult or impossible 2 = Very difficult 3 = Difficult 4 = Slightly difficult 5 = Not difficult
Q9: Over the past 4 weeks, how often did you maintain your lubrication ("wetness") until completion of sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never
Q10: Over the past 4 weeks, how difficult was it to maintain your lubrication ("wetness") until completion of sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 1 = Extremely difficult or impossible 2 = Very difficult 3 = Difficult 4 = Slightly difficult 5 = Not difficult
Q11: Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how often did you reach orgasm (climax)?	0 = No sexual activity 5 = Almost always or always 4 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 2 = A few times (less than half the time) 1 = Almost never or never
Q12: Over the past 4 weeks, when you had sexual stimulation or intercourse, how difficult was it for you to reach orgasm (climax)?	0 = No sexual activity 1 = Extremely difficult or impossible 2 = Very difficult 3 = Difficult 4 = Slightly difficult 5 = Not difficult
Q13: Over the past 4 weeks, how satisfied were you with your ability to reach orgasm (climax) during sexual activity or intercourse?	0 = No sexual activity 5 = Very satisfied 4 = Moderately satisfied 3 = About equally satisfied and dissatisfied 2 = Moderately dissatisfied 1 = Very dissatisfied
Q14: Over the past 4 weeks, how satisfied have you been with the amount of emotional closeness during sexual activity between you and your partner?	0 = No sexual activity 5 = Very satisfied 4 = Moderately satisfied 3 = About equally satisfied and dissatisfied 2 = Moderately dissatisfied 1 = Very dissatisfied

Question	Response Options
Q15: Over the past 4 weeks, how satisfied have you been with your sexual relationship with your partner?	5 = Very satisfied 4 = Moderately satisfied 3 = About equally satisfied and dissatisfied 2 = Moderately dissatisfied 1 = Very dissatisfied
Q16: Over the past 4 weeks, how satisfied have you been with your overall sexual life?	5 = Very satisfied 4 = Moderately satisfied 3 = About equally satisfied and dissatisfied 2 = Moderately dissatisfied 1 = Very dissatisfied
Q17: Over the past 4 weeks, how often did you experience discomfort or pain during vaginal penetration?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Almost always or always 2 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = A few times (less than half the time) 5 = Almost never or never
Q18: Over the past 4 weeks, how often did you experience discomfort or pain following vaginal penetration?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Almost always or always 2 = Most times (more than half the time) 3 = Sometimes (about half the time) 4 = A few times (less than half the time) 5 = Almost never or never
Q19: Over the past 4 weeks, how would you rate your level (degree) of discomfort or pain during or following vaginal penetration?	0 = Did not attempt intercourse 1 = Very high 2 = High 3 = Moderate 4 = Low 5 = Very low or none at all

* For the complete FSFI questionnaire, instructions and scoring algorithm, please see www.FSFIquestionnaire.com, or contact Raymond Rosen Ph.D., (Department of Psychiatry: UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, 675 Hoes Lane, Piscataway, NJ 08854)

Source Rosen et al [260]

Figure 5. Female Sexual Function Index (FSFI)

Appendix B—Scoring System

The individual domain scores and full scale score of the FSFI are derived by the computational formula outlined in the table below. Individual domain scores are obtained by adding the scores of the individual items that comprise the domain and multiplying the sum by the domain factor (see below). The full scale score is obtained by adding the six domain scores. It should be noted that within the individual domains, a domain score of zero indicates that no sexual activity was reported during the past month.

Domain	Questions	Score Range	Factor	Minimum score	Maximum score
Desire	1, 2	1–5	0.6	1.2	6.0
Arousal	3, 4, 5, 6	0–5	0.3	0	6.0
Lubrication	7, 8, 9, 10	0–5	0.3	0	6.0
Orgasm	11, 12, 13	0–5	0.4	0	6.0
Satisfaction	14, 15, 16	0 (or 1)–5	0.4	0	6.0
Pain	17, 18, 19	0–5	0.4	0	6.0
Full Scale Score Range				2.0	36.0

Source Rosen et al [260]

Figure 6. FSFI- Système de calcul du score

Le FSDS

Le *Female Sexual Distress Scale revised* (FSDS-R) [261] a été initialement développé en 2002 pour évaluer la détresse personnelle associée à des problèmes sexuels. Il est composé de 13 items avec des réponses graduées cotées sur 5 (cf figure 7) : jamais, rarement, occasionnellement, souvent et toujours. Il a été validé à partir de 3 études sur 500 patientes avec et sans dysfonction sexuelle. Les questions sont formulées de telle sorte qu'elles peuvent être complétées indépendamment de l'orientation sexuelle. Il faut compter 5 à 10 minutes de remplissage.

La détresse sexuelle a été définie comme un score FSDS-R > 11 [262], basé sur une étude de validation publiée. Plus le score est élevé, plus la détresse est importante.

Il présente l'avantage d'être le seul à évaluer la détresse sexuelle. Par ailleurs, il existe un *cutoff* utile dans la recherche. Il n'est que rarement utilisé seul mais souvent associé au FSFI évaluant la dysfonction sexuelle.

Il a été utilisé notamment dans une étude multicentrique prospective de 96 patientes avec endométriose [196] en même temps que le FSFI pour évaluer la sexualité après traitement chirurgical de l'endométriose. Il était rapporté une amélioration de la détresse sexuelle évaluée par le FSDS en cas de chirurgie d'endométriose profonde mais pas en cas de chirurgie péritonéale ni endométriose vaginale.

The Female Sexual Distress Scale-Revised (FSDS-R; revised 2005): Screening Questionnaire for Measuring Sexually Related Personal Distress in Women With Female Sexual Dysfunction (FSD)

Name: _____ **Date:** _____

Below is a list of feelings and problems that women sometimes have concerning their sexuality. Please read each item carefully, and circle the number that best describes HOW OFTEN THAT PROBLEM HAS BOTHERED YOU OR CAUSED YOU DISTRESS DURING THE PAST 30 DAYS INCLUDING TODAY. Circle only one number for each item, and take care not to skip any items. If you change your mind, erase your first circle carefully. Read the example before beginning, and if you have any questions please ask about them.

Example: How often did you feel: **Personal responsibility for your sexual problems.**

NEVER	RARELY	OCCASIONALLY	FREQUENTLY	ALWAYS
0	1	2	3	4

How often did you feel

1. Distressed about your sex life	0	1	2	3	4
2. Unhappy about your sexual relationship	0	1	2	3	4
3. Guilty about sexual difficulties	0	1	2	3	4
4. Frustrated by your sexual problems	0	1	2	3	4
5. Stressed about sex	0	1	2	3	4
6. Inferior because of sexual problems	0	1	2	3	4
7. Worried about sex	0	1	2	3	4
8. Sexually inadequate	0	1	2	3	4
9. Regrets about your sexuality	0	1	2	3	4
10. Embarrassed about sexual problems	0	1	2	3	4
11. Dissatisfied with your sex life	0	1	2	3	4
12. Angry about your sex life	0	1	2	3	4
13. Bothered by low sexual desire	0	1	2	3	4

A score of ≥ 11 effectively discriminates between women with FSD and no FSD.*

Total

Copyright ©2000 by American Foundation for Urological Disease Inc.
* DeRogatis L, et al. J Sex Med. 2008;5:357-364.

Source Derogatis et al. [262]

Figure 7. Female Sexual Distress Scale

Le SHOW-Q

Le *Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire* (SHOW-Q) est également fréquemment utilisé. Il a été développé par Learman [263] en 2008 pour évaluer l'impact des problèmes pelviens sur le désir sexuel, la fréquence, la satisfaction, l'orgasme et l'inconfort. Ce questionnaire a été établi sur 1833 patientes parlant anglais ou espagnol sur 5 études (patientes avec problèmes pelviens ou souffrant de ménorragies, ou bénéficiant d'une hystérectomie).

APPENDIX Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire (SHOW-Q)		
Satisfaction		
1	During the past 4 weeks, how satisfied were you with the frequency of your sexual activity (with or without a partner)?	Very satisfied Somewhat satisfied Neither satisfied nor dissatisfied Somewhat dissatisfied Very dissatisfied
2	During the past 4 weeks, how satisfied in general have you been with your ability to have and enjoy sex with/without a partner?	Very satisfied Somewhat satisfied Neither satisfied nor dissatisfied Somewhat dissatisfied Very dissatisfied I don't have a partner/ I don't have sex without a partner
Orgasm		
3	During the past 4 weeks, when you had sexual activity, how much of the time did you experience orgasm?	Never Rarely Sometimes Most of the time All of the time I did not have sexual activity
4	During the past 4 weeks, when you had sexual activity, how much of the time did you feel satisfied after sexual activity?	Never Rarely Sometimes Most of the time All of the time I did not have sexual activity
5	During the past 4 weeks, when you experienced orgasm, how strong or intense was the orgasm on average?	Did not experience any orgasms Mild Moderate Strong
6	During the past 4 weeks, how much of a problem was difficulty in having an orgasm?	Not a problem Little of a problem Somewhat of a problem Very much of a problem I did not have sexual activity
Desire		
7	During the past 4 weeks, how much of a problem was lack of sexual interest?	Not a problem Little of a problem Somewhat of a problem Very much of a problem I did not have sexual activity
8	During the past 4 weeks, how often did you desire sex (with or without a partner?)	Never Once or twice 3-4 times 5-6 times More than 6 times
9	During the past 4 weeks, how much of a problem was inability to relax and enjoy sex?	Not a problem Little of a problem Somewhat of a problem Very much of a problem I did not have sexual activity Continued on page 710.e11.

APPENDIX Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire (SHOW-Q)		
Continued from page 710.e10.		
Satisfaction		
Pelvic problem interference		
10	During the past 4 weeks, to what extent has your bleeding interfered with your normal or regular sexual activity (with or without a partner)?	Not at all Slightly Moderately Quite a bit Extremely
11	During the past 4 weeks, to what extent has your pelvic pain or discomfort interfered with your normal or regular sexual activity (with or without a partner)?	Not at all Slightly Moderately Quite a bit Extremely
12	During the past 4 weeks, to what extent have your pelvic problems overall interfered with your normal or regular sexual activity (with or without a partner)?	Not at all Slightly Moderately Quite a bit Extremely

Source Learman and al [263]

Figure 8. Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire

Le SHOW-Q est un questionnaire comportant 12 items (cf figure 8) et constitué de 4 domaines (satisfaction sexuelle, fréquence des orgasmes, désir sexuel, problèmes pelviens interférant avec le sexe). L'échelle d'interférence avec le sexe des problèmes pelviens du SHOW-Q reflète davantage les aspects physiques du fonctionnement sexuel, alors que les échelles satisfaction, orgasme et désir reflètent davantage les aspects psychologiques. Ce questionnaire définit l'activité sexuelle comme ayant lieu "avec ou sans partenaire" ou avec un partenaire du même sexe.

Il présente donc l'avantage d'être utilisé pour évaluer la sexualité dans un groupe de patientes plus diversifié que les mesures développées autour d'une activité sexuelle avec un partenaire masculin uniquement. Autrement dit, ce questionnaire utilisé en cas de problèmes pelviens convient aux patientes sexuellement actives mais aussi aux patientes sans partenaire non sexuellement actives ou aux patientes homosexuelles.

Le SHOW-Q est un bon complément des mesures existantes sur le fonctionnement sexuel, permettant aux chercheurs en santé des femmes d'explorer l'impact des symptômes pelviens sur les domaines physiques et psychologiques du fonctionnement sexuel.

Les autres avantages du SHOW-Q sont sa brièveté et sa validité démontrée dans diverses populations, permettent la comparaison de patientes présentant différents symptômes pelviens. Son inconvénient est qu'il n'a pas été utilisé chez les patientes ne présentant pas de symptômes pelviens et nécessite une étude plus approfondie dans ce type de population.

Voici quelques exemples de son utilisation

Dans une étude transversale portant sur 182 patientes [131] avec endométriose profonde confirmée par histologie, le SHOW-Q rempli en préopératoire mettait en évidence une fonction sexuelle altérée dans sa globalité. Le domaine de la satisfaction était le plus touché suivi de l'orgasme. Une corrélation significative était retrouvée entre la détérioration de la qualité de vie et la dysfonction sexuelle. La dyspareunie et les nodules d'endométriose vaginale influençaient également significativement l'activité sexuelle.

Dans une autre étude prospective incluant 250 patientes avec endométriose profonde et 250 patientes en bonne santé, une amélioration significative après le traitement chirurgical dans les domaines de la satisfaction, du désir et des problèmes pelviens du SHOW-Q a été retrouvée. Les scores après la chirurgie dans ces domaines étaient comparables aux personnes en bonne santé. Il n'y avait pas d'amélioration dans le domaine de l'orgasme [144].

Le SSRS

Le *Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale* (SSRS) révisé a été créé en 1977 par Fedor-Freybergh et validé par A Garratt [264] en 1995 sur 148 patientes pré-ménopausées. Ce questionnaire de 12 items (cf figure 9) avec 5 réponses possibles évalue 6 domaines (intérêt sexuel, activité sexuelle, satisfaction de la vie sexuelle, expérience de plaisir sexuel, capacité d'orgasme et pertinence sexuelle). Le score est calculé par l'addition de chacun des items avec un calcul de score mesuré sur une échelle de 0 à 100. Les plus hauts niveaux de score sont les plus hauts niveaux de qualité de vie sexuelle. Dans la forme révisée, 2 questions concernant les fantasmes

sexuelles trop intrusives ont été retirés de la forme originale (En comparaison à ma situation depuis le dernier examen mes fantasmes sexuelles et mon imagination étaient maintenant : beaucoup mieux, mieux, ...Idem depuis le dernier mois, puis années).

Dans cette étude, une bonne corrélation était retrouvée entre le score sexuel et le taux d'hormones (haut score sexuel quand taux d'œstradiol élevé). Par ailleurs, la douleur et la sécheresse vaginale étaient associées avec des scores sexuels bas.

Il présente l'avantage d'être facile à utiliser car il est constitué de peu d'items.

L'inconvénient est qu'il n'évalue pas la douleur sexuelle ni la sécheresse vaginale contrairement au SAQ utilisé par Garry dans les premières études évaluant l'impact de la chirurgie sur la fonction sexuelle.

Table 1. The Sexual Rating Scale (SRS). Only one answer for each question should be ticked.

1. My interest in sex during the last month has been:	Very great
	Great
	Moderate
	Little
	Very little or non-existent
2. In comparison to previous years my interest in sex is now:	Much greater
	Greater
	Unchanged
	Less
	Much less
3. My sexual activity during the last month has been:	Very great
	Great
	Moderate
	Little
	Very little or non-existent
4. In comparison to previous years my sexual activity is now:	Much greater
	Greater
	Unchanged
	Less
	Much less
5. My sex life during the last month has been:	Very satisfying
	Satisfying
	Rather satisfying
	Less satisfying
	Not satisfying
6. In comparison to previous years my sex life is now:	Much more satisfying
	More satisfying
	Unchanged
	Less satisfying
	Much less satisfying
7. Sex during the last month has given me:	Very great pleasure
	Great pleasure
	Moderate pleasure
	Little pleasure
	No pleasure
8. In comparison to previous years, sex now gives me:	Very greater pleasure
	Greater pleasure
	The same pleasure
	Less pleasure
	Much less pleasure
9. My ability to reach orgasm during the last month has been:	Very great
	Great
	Moderate
	Little
	Very little or non-existent
10. In comparison to previous years my ability to reach orgasm has been:	Much greater
	Greater
	Unchanged
	Less
	Much less or non-existent
11. Sex is for me:	Very important
	Important
	Rather important
	Of little importance
	Of no importance
12. In comparison to previous years the importance of sex has for me:	Increased a lot
	Increased somewhat
	Not changed
	Decreased somewhat
	Decreased a lot

Source Garratt [265]

Figure 9. Sexual Rating Scale

Voici quelques exemples d'utilisation

Les premiers auteurs à l'utiliser dans l'endométriose était Vercellini et al. Dans cette étude randomisée sur 90 patientes [164], les traitements hormonaux (macroprogestatif et pilule oestroprogestative) n'étaient pas associés à une amélioration significative du SSRS.

Il a été utilisé dans une autre étude randomisée évaluant une chirurgie avec résection des utérosacrés comparée à une chirurgie conservatrice [265] sur 180 patientes avec endométriose opérée. Une amélioration du score était rapportée dans les 2 groupes de patientes sans différence significative.

Dans une étude cas contrôle incluant 300 patientes [129], les patientes avec endométriose obtenaient des scores plus faibles dans plusieurs sous domaines du SSRS (intérêt sexuel, satisfaction sexuelle et plaisir sexuel) par rapport aux femmes indemnes de cette pathologie.

Dans une étude prospective observationnelle de 1 an sur 15 patientes [266] évaluant l'effet d'un traitement par laparoscopie, une amélioration significative du SSRS était retrouvée chez ces 15 patientes.

Le DSFI

Le *Derogatis Sexual Function Inventory* (DSFI) est l'un des plus anciens questionnaires d'autoévaluation créé en 1975 par Léonard R Dérogatis, avec des aspects variés concernant les fonctions psychologiques et sexuelles. Il comprend 10 sous-échelles. Toutes les questions sont cotées sur une échelle en 6 points [267].

C'est un questionnaire multidimensionnel se composant de 245 items avec 10 domaines. Environ 45 à 60 minutes sont nécessaires pour répondre à l'ensemble des questions. La notation est une combinaison d'éléments oui /non, d'échelles de Likert, ou de vrai /faux. La validité du DSFI a été évaluée sur 213 femmes hétérosexuelles. Les 10 domaines sont 1/Information (26

items évaluant la qualité de l'information) ; 2/Expérience (24 items évaluant l'expérience sexuelle, par les habitudes sexuelles) ; 3/Conduite (conduites sexuelles hétéro ou homo, infinité de symboliques sexuels ; rapports sexuels, masturbation, baisers et caresses, fantasmes sexuels et fréquence idéale des rapports sexuels contribuent tous à la mesure globale de la conduite ; fréquence mesurée sur une échelle de 9 points) ; 4/Attitudes sexuelles (intervention contexte socioculturel, 15 items) ; 5/Symptômes psychologiques (correspondant au Brief Symptom Inventory, forme brève du SCL-90, avec 53 items) ; 6/Affecte (émotions négatives de 40 items sur échelle de 4 points) ; 7/Définition du rôle de genre (15 items) ; 8/Fantaisies (20 items) ; 9/Image du corps (15 items dont 5 spécifiques du genre masculin ou féminin) ; 10/Satisfaction sexuelle (fréquence et variation sexuelle ; 10 items).

Ce questionnaire disponible en plusieurs langues présente l'avantage d'être multidimensionnel permettant une analyse complète de la fonction sexuelle même chez couples non hétérosexuels. Il présente néanmoins des inconvénients notables tel que sa longueur imposant une durée longue de réponse (45 à 60 minutes). Par ailleurs, certains items sont mal formulés pour les plus jeunes. Une autre limitation est l'incapacité du questionnaire à distinguer les différents troubles. En effet les trouble du désir sexuel, les troubles de l'excitation sexuelle et les troubles de l'orgasme sont évalués par le même sous-score dans le DSFI.

Voici quelques exemples d'utilisation :

Dans une étude prospective sur 68 patientes avec endométriose et dyspareunie profonde, Ferrero [148] a utilisé le DSFI pour évaluer la qualité de vie sexuelle 12 mois après la chirurgie. Une amélioration était constatée qui se traduisait par une augmentation de la variété dans la vie sexuelle, une augmentation de la fréquence sexuelle, plus de relaxation pendant et après le sexe, et plus d'orgasmes satisfaisants.

Dans une étude transversale sur 309 patientes [268] bénéficiant d'une chirurgie pour infertilité ou douleurs pelviennes ou masse annexielle, le DSFI a été également utilisé. Un score de

douleur plus élevée était retrouvé chez les patientes atteintes d'endométriose au niveau des ligaments utérosacrés, avec plus d'interruption des rapports sexuels, plus de difficultés à atteindre l'orgasme et une moins bonne sensation de relaxation après le sexe.

Le GSSI

Le *Global Sexual Satisfaction Index* (GSSI) est une échelle d'autoévaluation du niveau global de satisfaction sexuelle sur 9 points avec l'extrémité inférieure notée 0 correspondant à «ne pouvait pas être pire », et l'extrémité supérieure notée 8 correspondant à " ne pourraient pas être mieux ".

Cette échelle est facile d'utilisation mais très limitée pour explorer les différents domaines de la sexualité.

Elle a été utilisée dans une étude prospective sur 68 patientes avec endométriose et dyspareunie profonde [148]. Le GSSI a été utilisé en complément du DSFI pour montrer la satisfaction sexuelle 12 mois après un traitement chirurgical.

Dans une étude transversale sur 309 patientes [268] bénéficiant d'une chirurgie pour infertilité, douleurs pelviennes ou masse annexielle, les patientes avec endométriose localisée sur les ligaments utérosacrés présentaient une satisfaction sexuelle évaluée par le GSSI significativement plus basse par rapport au groupe contrôle.

Le BISF-W

Le *Brief Index of Sexual Functioning for Women* (BISF-W) est un auto-questionnaire multidimensionnel développé par Taylor et Rosen [269]. C'est une adaptation d'un questionnaire utilisé chez les hommes à laquelle a été ajoutée des items spécifiques pouvant évaluer le fonctionnement sexuel féminin et la satisfaction. On y trouve notamment des items sur l'image corporelle, la satisfaction du partenaire et l'anxiété sexuelle. Il comporte 22

questions avec 7 domaines : D1 (pensées, désirs) de 0 à 12 points, D2 (excitation) de 0 à 12 points, D3 (fréquence de l'activité), de 0 à 12 points, D4 (réceptivité, initiative) de 0 à 15 points, D5 (plaisir, orgasme) de 0 à 12 points, D6 (satisfaction relationnelle) de 0 à 12 points, D7 (problèmes médicaux de la vie quotidienne affectant la sexualité) de 0 à 16 points. Le calcul du score d'évaluation globale de sexualité (ou score composite (SC)), est la somme de tous les scores des domaines de satisfaction à laquelle on soustrait le domaine qui concerne les problèmes affectant la sexualité. Le SC est compris entre -16 et +75. Il a l'avantage de pouvoir être utilisé chez les femmes hétérosexuelles ou homosexuelles ou sans relation sexuelle. Il est également simple d'utilisation puisque 15 à 20 minutes sont suffisantes pour son remplissage. Il présente néanmoins l'inconvénient de ne pas disposer de *cutoff* défini. Il a également une faible consistance interne (Cronbach alpha = 0,39) dans le domaine de intérêt/ désir [270], peut-être dû à l'adaptation à partir du questionnaire pour les hommes et le manque de données publiées.

Dans une étude prospective de 20 patientes opérées de l'endométriose, le BISF-W a permis de montrer une amélioration de la sexualité après la chirurgie avec des scores devenus comparables à la population de référence. Avant la chirurgie, la sexualité globale était altérée par rapport à une population de référence et particulièrement les domaines de l'excitation, de la fréquence de l'activité sexuelle, du plaisir et de l'orgasme.

Le MFSQ

Le *McCoy Female Questionnaire* (MFSQ) [271,272] est un auto-questionnaire créé pour mesurer la fonction sexuelle liée aux changements de concentration des hormones sexuelles telles que ceux secondaires à la ménopause ou à la contraception. Il est composé de 19 items (cf figure 10) dont 18 utilisant une échelle de Likert sur 7 points et un item relatif à la fréquence de l'activité sexuelle. Les questions jusqu'à l'item 12 peuvent être répondues par des femmes

homosexuelles ou hétérosexuelles. Une dizaine de minutes sont suffisantes pour y répondre. Dans ce questionnaire, quelques questions sont relatives au partenaire (érection par exemple). La version modifiée par Wiklund et al comporte 3 sous-échelles : satisfaction sexuelle (cinq items : plaisir sexuel, satisfaction avec la fréquence ; fréquence des pensées sexuelles ; excitation pendant rapports sexuels ; et fréquence de l'orgasme), problèmes sexuels (deux items : insuffisance de lubrification ; et rapports sexuels douloureux) et la satisfaction avec le partenaire (deux items : satisfaction avec le partenaire comme un amant ; et comme ami) . Le MFSQ a fait preuve de fiabilité, de cohérence interne et d'une bonne validité pour mesurer les changements dans la sexualité chez les patientes subissant une chirurgie gynécologique [273].

Table 1. McCoy Female Sexuality Questionnaire content

Questionnaire items	7-point Likert scales labels for 1 and 7
General sexuality/sexual interest	
(1) Enjoyment of sexual activity	Not at all enjoyable – extremely enjoyable
(2) Satisfaction with frequency of sexual activity	Too infrequent – too frequent
(3) Frequency of sexual thoughts and fantasies	Never – more than ten times a day
(4) Excitement/arousal during sexual activity	Not at all excited – extremely excited
(5) Level of sexual interest	Extremely low – extremely high
(6) Vaginal lubrication	Absent – excessive
(7) Sexually attractive, generally	Not at all sexually attractive – extremely sexually attractive
(8) Sexually attractive, to partner	Not at all sexually attractive – extremely sexually attractive
(9) Decreased satisfaction due to partner's disinterest	Every time – never
(10) Satisfaction with partner as lover	Not at all satisfied – extremely satisfied
(11) Satisfaction with partner as friend	Not at all satisfied – extremely satisfied
Sexual intercourse	
(12) Frequency (past 4 weeks)	(Reported frequency)
(13) Enjoyment of sexual intercourse	Not at all enjoyable – extremely enjoyable
(14) Frequency of orgasm	Never – every time
(15) Pleasure of orgasm	Slightly pleasurable – extremely pleasurable
(16) Additional stimulation needed to reach orgasm	Never – every time
(17) Insufficient lubrication	Every time – never
(18) Painful sexual intercourse	Every time – never
(19) Erectile problems, partner	Every time – never

Source Norma L. McCoy, 2000 [274]

Figure 10. McCoy Female Sexuality Questionnaire

Il a également l'avantage d'être sensible au changement de sexualité relatif au statut hormonal.

On regrettera néanmoins l'absence d'instruction claire dans calcul du score.

Setälä et al [39] ont trouvé dans une étude prospective sur 22 patientes utilisant le MFSQ modifié, une amélioration de la satisfaction sexuelle et une diminution des problèmes sexuels 12 mois après excision complète de l'endométriose incluant la résection vaginale. La satisfaction avec le partenaire n'a par contre pas été améliorée.

Dans une autre étude prospective sur 26 patientes [191] bénéficiant d'une chirurgie avec résection recto-sigmoïdienne pour endométriose, seul le domaine de la satisfaction sexuelle du MFSQ était amélioré significativement.

Le SSCS

Le questionnaire Sexual Self-Consciousness Scale (SSCS) est un auto-questionnaire validé comprenant 12 items évaluant l'embarras sexuel (inconfort sexuel) et la conscience de soi dans les situations sexuelles [275]. La cotation se fait sur une échelle de type Likert à 5 points. Les scores plus élevés indiquent des niveaux plus élevés de conscience de soi.

Il existe deux sous-échelles : l'embarras (exemple : « Il me faut un certain temps pour surmonter ma timidité dans les situations sexuelles ») et la concentration personnelle (« Pendant les rapports sexuels, je suis consciente de l'impression que je fais sur l'autre personne »).

Dans une étude transversale cas contrôle, De Graaff et al [143] ont rapporté plus de dyspareunie (53% versus 15%, $p < 0,001$) et plus d'altération de la fonction globale sexuelle (évaluée par le FSFI) chez les patientes avec endométriose comparées aux patientes dans le groupe contrôle. Néanmoins, les patientes atteintes d'endométriose étaient comparables en termes d'embarras sexuel et d'auto-focalisation sexuelle évalués par le SSCS. Ces résultats suggèrent que ces paramètres ne sont pas touchés par l'endométriose.

Le GRISS

Le *Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction* (GRISS), est questionnaire de fonction sexuelle et de satisfaction sexuelle [276]. Il consiste en 28 items avec 4 items généraux et 24 items spécifiques répartis en 7 domaines : fréquence des relations, communication sexuelle, satisfaction sexuelle, aversion sexuelle, manque d'expression en sensualité, vaginisme et anorgasmie. Le même questionnaire existe pour l'homme. Les réponses sont notées sur une échelle de Likert de 5 points. Des scores élevés correspondent à une altération de la fonction sexuelle et une diminution de la qualité des rapports sexuels.

Il a l'avantage d'être comparable entre hommes et femmes ; On peut ainsi tester le partenaire. Il est rapide puisque 15 minutes sont suffisantes pour le compléter. Malheureusement, certaines questions sont obsolètes et le vaginisme occupe une part importante du questionnaire alors que la baisse du désir a peu de place [277].

Dans une étude transversale portant sur 134 patientes avec douleurs chroniques avec ou sans endométriose et un groupe contrôle [40], les auteurs ne retrouvaient pas de différence entre les patientes avec douleurs pelviennes chroniques liées à l'endométriose et celles avec douleurs pelviennes chroniques non liées à l'endométriose. Néanmoins une dysfonction sexuelle était retrouvée chez les patientes avec douleurs pelviennes par rapport aux patientes sans.

Les autres questionnaires n'ont été que très peu utilisés dans les études avec endométriose (souvent une seule étude les utilise) :

Le FSQ

Le *Female Sexual Quotient* (FSQ) est un questionnaire court de 10 items validé en 2006 [278] en Portugais permettant d'évaluer 4 domaines : désir, excitation, douleur, orgasme/satisfaction sexuelle. Le calcul se fait par la somme des scores de chaque item. Le score est interprété comme suit : 0–20 : nul à pauvre ; 22–40 : pauvre à défavorable ; 42–60 : non favorable à

normale ; 62–80 : juste à bon ; 82–100 : bien à excellent. En général, un score inférieur ou égal à 60 suggère un dysfonctionnement sexuel.

Il a été utilisé dans une étude transversale sur 254 patientes avec endométriose et 329 sans [279]. Une dysfonction sexuelle était retrouvée chez 43,3% de patientes avec endométriose versus 17,6% de patientes sans ($p<0,001$). Les patientes avec endométriose étaient affectées significativement dans les 4 domaines évalués par le FSQ.

La section « rapports sexuels » de l'EHP30

L'*Endometriosis Health Profile-30* (EHP30) a été créé en 1997 par Jones et al [250] et validé en anglais en 2001-2004 [244]. C'est un questionnaire de qualité de vie spécifique de l'endométriose. Il est composé d'un module avec 30 items et de 6 échelles modulaires dont un module correspond aux rapports sexuels. Bien que l'EHP30 soit très utilisé pour évaluer la qualité de vie dans l'endométriose, la section « rapports sexuels » de l'EHP30 est peu utilisée de façon isolée pour évaluer la qualité de vie sexuelle. Ce module comprend 5 items:

- 1-Experienced pain during or after intercourse?
- 2-Felt worried about having intercourse because of pain?
- 3-Avoided intercourse because of the pain?
- 4-Felt guilty about not wanting to have intercourse?
- 5-Felt frustrated because you cannot enjoy intercourse?

Dans une étude prospective [280] incluant 2 groupes de 871 et 815 patientes, l'amélioration du module sexuel de l'EHP 30 était corrélée à l'amélioration du Patient Global Impression of Change (PGIC).

Le KFSP

Le *German version of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire* (KFSP) est un questionnaire standardisé se composant de cinq questions notées sur une échelle de six points (1, plus qu'avant ; 2, normal ; 3, un peu moins qu'avant ; 4, moins qu'avant ; 5, considérablement moins qu'avant ; 6, inexistant). Les patientes inscrivent leur niveau d'intérêt sexuel et leur capacité à atteindre l'excitation sexuelle, éprouver un orgasme, atteindre la lubrification, et leur satisfaction sexuelle générale. Le score maximum par question est de 6, et 30 pour le score total. C'est un questionnaire facile d'utilisation mais aucun *cutoff* n'est défini [281].

Dans une étude rétrospective de 276 patientes [282] (avec un groupe chirurgie pour endométriose avec ou sans résection digestive, et un groupe contrôle), le KFSP a été utilisé pour montrer une altération de la fonction sexuelle avant chirurgie et une amélioration de la fonction uniquement en cas de chirurgie sans résection digestive.

Le SSFS

Le *short sexual functioning scale* (SSFS) [192] est un questionnaire composé de quatre items qui abordent le dysfonctionnement sexuel: diminution ou augmentation du désir sexuel, vagin sec, dysfonctionnement orgasmique et douleur pendant les rapports sexuels. Chacun de ces items est noté sur une échelle de quatre points allant de 0 (pas ou pas du tout présent) à 3 (extrêmement présent).

Les femmes qui ont déclaré avoir un dysfonctionnement sexuel (score supérieur à 1 sur les items précédents) ont été invitées à en évaluer la détresse au moyen d'une notation allant de 0 (léger problème) à 2 (problème extrême) pour la patiente elle-même, le partenaire et leur relation. Des scores plus élevés indiquent la présence et la gravité accrue de la détresse. Une dysfonction sexuelle était considérée comme présente uniquement si une femme évaluait le

dysfonctionnement sexuel à modéré (score 1) ou sévère (score 2) combiné avec un score total de 5 sur l'échelle de détresse (au moins un niveau extrême de détresse sur deux dimensions de détresse, c'est-à-dire patiente, partenaire ou relation).

Ce questionnaire est également facile d'utilisation mais aucun *cutoff* n'est défini.

Dans une étude prospective de 203 patientes opérées d'endométriose modérée à sévère [192], il était rapporté une amélioration de l'incidence de 3 items du SSFS (désir excitation, douleur et orgasme).

Le PISQ

Le *Pelvic organ prolapse/urinary incontinence sexual function questionnaire* (PISQ) est un questionnaire validé composé de 31 items avec des items sélectionnés par des experts sur une revue de la littérature concernant des questionnaires non validés ou génériques [283]. PISQ12 est la version courte à 12 items. Les réponses sont notées sur une Échelle de Likert en 5 points de « jamais » à « toujours ».

C'est le seul questionnaire évaluant la fonction sexuelle des patientes hétérosexuelles avec incontinence urinaire et prolapsus.

Dans une étude randomisée portant sur 73 patientes comparant deux types de chirurgie pour endométriose légère à moyenne, il n'était pas noté de différence entre les 2 groupes avec le PISQ12 [284].

Le SVQ

Le *sexual function vaginal change questionnaire* (SVQ)[285], permet d'évaluer les problèmes sexuels et vaginaux. Il comporte 27 items et les dimensions étudiées sont le désir, la lubrification, l'orgasme, la satisfaction et la douleur. Le questionnaire comprend trois échelles pour toutes les patientes (intimité, intérêt sexuel et satisfaction sexuelle globale) et deux

échelles pour les patientes sexuellement actives (changements vaginaux et fonctionnement sexuel).

Il est intéressant pour explorer les détails sur les changements vaginaux (lubrification, dimensions vaginales, dyspareunie, saignement vaginal). Malheureusement il n'est pas possible de calculer un score global.

Dans une étude prospective de 128 patientes [286] devant bénéficier d'une chirurgie avec résection digestive pour endométriose, une amélioration était retrouvée dans les 5 sous échelles du SVQ.

L'ISS

L'Index of Sexual Satisfaction (ISS) est un auto-questionnaire comportant 25 items de satisfaction à l'égard des aspects sexuels d'une relation intime. Il évalue la qualité de la relation sexuelle entre les partenaires [287].

C'est un des rares questionnaires évaluant la satisfaction dans une relation de couple.

Dans une étude randomisée de 47 patientes avec endométriose douloureuse [288], une amélioration des scores était retrouvée dans l'ISS avec le traitement par agoniste de la GnRH.

Enfin notre questionnaire d'intérêt :

Le SAQ

Le Sexual Activity Questionnaire (SAQ) est un des questionnaires évaluant la fonction sexuelle parfois utilisé chez les patientes avec endométriose. Nous l'avons choisi comme sujet d'intérêt dans cette Thèse.

Il a été élaboré initialement par Fallowfield, et Thirlaway [289] pour étudier l'impact du Tamoxifène à long terme sur le fonctionnement sexuel des femmes présentant un risque élevé de développer un cancer du sein. Il est court (10 items) et ne nécessite que 5-10 minutes pour

le remplissage [270]. Il est composé de trois parties. La première partie évalue si les patientes ont une vie sexuelle active par des questions simples dont les réponses sont « oui » ou « non ». La deuxième partie recherche les raisons de l'absence d'activité sexuelle. La troisième partie, constituant la partie principale du questionnaire, **l'échelle de fonction ou SAQ-F**, est remplie par les patientes sexuellement actives. Elle comporte 10 questions fermées. Les patientes répondent à chaque item selon une échelle de Likert à 4 points allant de 0 à 3, 3 correspondant à beaucoup et 0 à pas du tout sauf pour les items 6 (fatigue), 8 (sécheresse) et 9 (douleur durant la pénétration) où les réponses sont inversées. Les 3 derniers items correspondent à des fréquences (0 la plus faible et 3 la plus élevée). Cette partie est conçue pour évaluer plusieurs aspects de la fonction sexuelle : plaisir, désir, satisfaction sexuelle, sécheresse vaginale, douleur lors de la pénétration, fréquence des rapports sexuels et satisfaction. Les 10 items sont décrits dans le Tableau 3 ci-joint.

Dans l'étude princeps [290], le SAQ présentait de bonnes propriétés psychométriques et présentait une structure tridimensionnelle dans cette population à risque élevé de cancer du sein (3 facteurs : plaisir sexuel, inconfort pendant les rapports sexuels, et habitudes sexuelles). Deux groupes de patientes avaient complété le SAQ : 447 avec des antécédents familiaux importants de cancer du sein et 81 sans antécédents de cancer du sein. Dans cette étude, l'analyse factorielle sur l'ensemble de la population d'étude, met en évidence trois facteurs expliquant 64,8% de la variance soit une structure tridimensionnelle: le plaisir des rapports sexuels (6 items avec 40,3% de variance (items importance, plaisir, désir, satisfaction, fréquence, fréquence satisfaisante)), l'inconfort pendant les rapports sexuels (2 items avec 14,3% de variance (items sécheresse et douleur)) et l'habitude (1 item avec 10,2% de variance (variation de fréquence)). Seul l'item 6 « En général, étiez-vous trop fatiguée pour avoir des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ? » a été supprimé car présentait une différence importante lors de l'analyse factorielle entre les 2 groupes. Les auteurs ont donc établi trois thèmes principaux : le

plaisir des relations sexuelles (questions 1, 2, 4, 7, 8 et 10 du Tableau 3), l'inconfort pendant les rapports sexuels (questions 5 et 6 du Tableau 3) et leur fréquence (question 9 du Tableau 3). Son acceptation est bonne puisque plusieurs études ont montré des taux élevés de réponses (plus de 80%) chez les patientes avec des troubles gynécologiques (96 patientes avec cancer des ovaires et 542 patientes avant une chirurgie d'hystérectomie) [291].

L'avantage est qu'il ne comporte pas de questions trop intrusives [291]. Il n'évalue pas uniquement la fréquence de l'activité sexuelle mais aussi la satisfaction, le plaisir et le degré d'inconfort pouvant être occasionnés par les traitements médicaux, raison pour laquelle il a été utilisé dans d'autres études avec des patientes atteintes de cancer gynécologiques pouvant être hormono-dépendant ou à risques [292].

Des normes en population générale ont été décrites dans une large population de femmes norvégiennes [293].

Tableau 3. Description de chaque item du SAQ

Items	N° Items	Cotation en fonction réponses aux items	Intitulé en anglais	Questions de l'item
Importance (Question 1)	Item 4	3-Beaucoup 2-Modérément 1-Un peu 0-Pas du tout	Was 'having sex' an important part of your life this month?	Les relations sexuelles ont-elles occupé une place importante dans votre vie au cours des 4 dernières semaines ?
Plaisir (Question 2)	Item 5	3-Beaucoup 2-Modérément 1-Un peu 0-Pas du tout	Did you enjoy sexual activity this month?	Avez-vous éprouvé du plaisir lors de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?
Fatigue (Question 3)	Item 6	3-Pas du tout 2-Un peu 1-Modérément 0-Beaucoup	In general, were you too tired to have sex this month?	En général, étiez-vous trop fatiguée pour avoir des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?
Désir (Question 4)	Item 7	3-Beaucoup 2-Modérément 1-Un peu 0-Pas du tout	Did you desire to have sex with your partner(s) this month?	Avez-vous éprouvé le désir d'avoir des relations sexuelles avec votre (vos) partenaire(s) au cours des 4 dernières semaines ?
Sècheresse (Question 5)	Item 8	3-Pas du tout 2-Un peu 1-Modérément 0-Beaucoup	During sexual relations, how frequently did you notice dryness of your vagina this month?	Avez-vous constaté une sècheresse vaginale lors de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines?
Douleur (Question 6)	Item 9	3-Pas du tout 2-Un peu 1-Modérément 0-Beaucoup	Did you feel pain or discomfort during penetration this month?	Avez-vous ressenti de la douleur ou de l'inconfort durant la pénétration au cours des 4 dernières semaines ?

<i>Sentiment de Satisfaction</i> (Question 7)	Item 10	3-Beaucoup 2-Modérément 1-Un peu 0-Pas du tout	In general, did you feel satisfied after sexual activity this month?	En général, avez-vous éprouvé un sentiment de satisfaction après vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines?
<i>Fréquence</i> (Question 8)	Item 11	3- 5 fois ou plus 2- 3 à 4 fois 1- 1 à 2 fois 0- Jamais	How often did you engage in sexual activity this month?	Combien de fois avez-vous eu des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?
<i>Variation fréquence</i> (Question 9)	Item 12	3-Bien plus élevée que d'habitude 2-Un peu plus élevée 1-A peu près la même 0-Moins élevée	How did this frequency of sexual activity compare with what is usual for you?	Quelle a été la fréquence de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines par rapport à ce qui est habituel pour vous ?
<i>Fréquence satisfaisante</i> (Question 10)	Item 13	3-Très satisfaite 2-Modérément satisfaite 1-Un peu satisfaite 0-Pas du tout satisfaite	Were you satisfied with the frequency of sexual activity this month?	Avez-vous été satisfaite de la fréquence de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?

Garry et Abbott ont été les premiers à l'utiliser dans l'endométriose dans l'objectif d'évaluer la fonction sexuelle des patientes opérées dans l'endométriose. Garry et al [294], dans une étude prospective de 57 patientes devant être opérées pour endométriose profonde, retrouvaient une amélioration significative de la fonction sexuelle avec le SAQ sur les 3 domaines. Abbott et al, dans une étude prospective sur 176 patientes avec endométriose confirmée [180] ont retrouvé une amélioration significative de la dyspareunie et de la fonction sexuelle évaluée par le SAQ, sur une période de 2-5 ans de suivi. Ils ont noté une augmentation du plaisir sexuel et une amélioration dans les habitudes sexuelles alors que l'inconfort sexuel était diminué.

Dans notre travail de recherche, nous avons utilisé une version française du SAQ déjà utilisée dans le domaine de l'oncologie [295].

La version française du SAQ a été mise à disposition par une équipe de Curie. C'était une traduction en langue française par simple traduction à partir de la version Canadienne (Travail fait en interne sans article publié sur cette traduction).

La validité psychométrique de ce questionnaire en version française a été ensuite testée sur des patientes ayant présenté un cancer du sein. Il a montré une bonne cohérence interne (Cronbach alpha du SAQ=0,84, pour les sous-échelles SAQ plaisir et inconfort, Cronbach alphas étaient respectivement de 0,85 et 0,84) et une bonne validité de construit par une équipe de Curie [296].

IV. PROJET DE RECHERCHES

IV.1. Problématique

Les études qualitatives et quantitatives [140] montrent que l'endométriose symptomatique affecte négativement tous les domaines de la fonction sexuelle féminine et la qualité de vie sexuelle, source de détresse féminine et de détresse du couple (Chapitre II). Même si la fonction sexuelle est étudiée, elle ne représente que trop rarement un critère de jugement (principal ou secondaire) des études. Pourtant la question de l'impact de la chirurgie ou du traitement médical sur la fonction sexuelle est cruciale et au centre de la pratique clinique quotidienne. Pour des raisons de simplicité, la dyspareunie est le critère de jugement le plus fréquemment utilisé. Comme nous l'avons souligné précédemment, la dyspareunie ne suffit pas à elle seule pour évaluer correctement la fonction sexuelle qui est un phénomène complexe dépendant de nombreux facteurs [297]. En d'autres termes, la dyspareunie n'est pas nécessairement synonyme de dysfonction sexuelle.

Par ailleurs, l'obtention de résultats cohérents sur la fonction sexuelle est entravée par plusieurs limites dans la recherche telles que :

- le faible nombre de questionnaires sexuels validés spécifiquement dans l'endométriose [200]
- des questionnaires souvent trop longs et trop intimes limitant le taux de réponses (Chapitre III.5)
- des études qui donnent souvent des scores totaux des questionnaires sexuels limitant ainsi l'analyse spécifique de domaines d'intérêt comme le désir sexuel, l'excitation, la satisfaction ou l'orgasme.

Une analyse appropriée de la fonction sexuelle avec des questionnaires sexuels adaptés et validés dans l'endométriose est donc nécessaire pour évaluer les différents mécanismes biologiques et psychosociaux impliqués dans la dysfonction sexuelle liée à cette maladie. Ces questionnaires permettraient également d'évaluer au mieux l'effet des différentes

thérapeutiques sur la fonction sexuelle et de proposer des procédures médicales et chirurgicales standardisées (exemple la chirurgie radicale de l'endométriose avec résection de nerfs pelviens pouvant aggraver la fonction sexuelle). En effet, les résultats médicaux et chirurgicaux sont concordants en ce qui concerne la réduction de la dyspareunie, mais sont moins consistants sur les effets concernant les différents domaines de la fonction sexuelle (cf Chapitre II.7).

Des améliorations de la qualité de l'évaluation de la fonction sexuelle sont donc essentielles afin de conseiller, traiter et répondre aux attentes des femmes sexuellement actives touchées par l'endométriose. L'endométriose profonde touchant différents domaines de la vie sexuelle, les questionnaires de mesure de la fonction sexuelle doivent prendre en compte tous ces domaines pour être les plus adaptés.

Dans la littérature, le questionnaire FSFI semble être le questionnaire le plus utilisé dans l'évaluation de fonction sexuelle chez les patientes présentant de l'endométriose. Le FSFI a été largement testé et validé dans différents environnements culturels et conditions médicales. Il a été proposé comme instrument valide pour évaluer la fonction sexuelle dans l'endométriose dans un consensus récent [129,298]. Cependant, les 19 items du FSFI en font un questionnaire relativement long (cf Chapitre III). Certaines questions semblent redondantes comme : « avez-vous ressenti un désir sexuel ? » et « avez-vous été excité pendant l'activité sexuelle ? » ou « niveau de désir sexuel » et « niveau d'excitation sexuelle » ou « combien de fois avez-vous été lubrifiée ? » et « à quel point était-il difficile d'être lubrifiée ? ». Par ailleurs, en l'absence d'activité sexuelle, la cotation est de 0 point altérant ainsi la fonction sexuelle alors même qu'il peut s'agir simplement d'une absence d'activité sexuelle par absence de partenaire et non d'un problème sexuel proprement dit. S'il s'agit de l'absence de partenaire, la dysfonction sexuelle serait alors surestimée.

Trois raisons principales nous ont poussé à s'intéresser au *Sexual Activity Questionnaire* (SAQ) pour l'évaluation de la fonction sexuelle :

1. La première est son utilisation historique [290] chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement hormonal. Il a été en effet initialement construit pour évaluer l'effet à long terme du Tamoxifène sur l'activité sexuelle de femme à haut risque de cancer du sein. Les données psychométriques semblaient montrer que ce questionnaire était une mesure valide, reproductible et bien acceptée pour l'évaluation de la fonction sexuelle chez les femmes traitées par hormonothérapie au long cours, situation fréquemment rencontrée dans l'endométriose [289].
2. La deuxième raison de notre intérêt pour le SAQ a été son utilisation antérieure au début des années 2000 pour évaluer l'impact du traitement chirurgical dans l'endométriose. Une première étude de Garry et al a suggéré que l'endométriose affectait profondément la fonction sexuelle des patientes symptomatiques et que les résections chirurgicales complètes de la maladie améliorait de façon très significative la qualité de vie sexuelle pouvant ainsi témoigner d'une bonne sensibilité au changement du SAQ [194]. Une 2^e étude était un essai randomisé comparant la résection chirurgicale par cœlioscopie à l'abstention avec cœlioscopie diagnostique. Les scores du SAQ-F étaient significativement améliorés dans le groupe traité, mais pas dans le groupe abstention, démontrant ainsi son intérêt potentiel pour l'évaluation thérapeutique, en particulier dans la prise en charge chirurgicale des patientes avec endométriose [195].
3. La troisième raison était que le questionnaire présentait l'avantage d'être court (10 questions uniquement) et ainsi facile d'utilisation en recherche et en pratique clinique. Il présente 3 domaines théoriques (Plaisir, Inconfort et Habitude) avec des sous scores facilement calculables pour chaque domaine, d'après la publication princeps.

Pour ces raisons, ce questionnaire nous a semblé particulièrement bien adapté pour l'appréciation de la fonction sexuelle dans la prise en charge au long cours des patientes atteintes d'endométriose.

IV.2 Hypothèses de la Thèse

Nous avons formulé **quatre hypothèses** avant d'initier ce travail

1/ L'évaluation de la dysfonction sexuelle et la qualité de vie sexuelle des femmes souffrant d'endométriose se fait le plus souvent avec des outils n'ayant pas suivi un processus rigoureux de validation. Ceci pourrait expliquer que l'évaluation thérapeutique dans ce domaine se cantonne souvent à l'évaluation de la douleur et de la dyspareunie. Cette première hypothèse nous a conduit à réaliser une revue systématique (cf Chapitre VIII).

2/ Malgré les avantages du SAQ, il n'a pas été validé jusqu'à présent pour son utilisation chez les femmes souffrant d'endométriose. L'exploration des caractéristiques psychométriques et de la validité du SAQ dans une population de femmes souffrant d'endométriose à différents stades de gravité pourrait permettre d'en faire un outil essentiel pour l'évaluation thérapeutique.

3/ Le SAQ ayant été à l'origine développé pour évaluer les traitements médicaux hormonaux chez des patientes à haut risque de cancer hormonodépendant [289], il nous a semblé probable que ce questionnaire pourrait présenter de bonnes propriétés cliniques et psychométriques chez les femmes souffrant d'endométriose dont l'un des axes de traitement est l'hormonothérapie. Comme dit précédemment le SAQ semblait également avoir une bonne sensibilité au changement pour évaluer la fonction sexuelle chez les patientes après une chirurgie pour endométriose [180,294], un autre axe de traitement de cette maladie.

Par ailleurs, sa brièveté permettant une réponse en peu de temps et ses questions peu intimes pourra permettre un taux de réponses élevé (Chapitre III.5).

4/ La construction d'un score global issu de ce questionnaire et la détermination d'un « différence cliniquement importante » (*Minimal Clinical Important Difference (MCID)*) pour ce score permettrait d'en faire un outil d'évaluation thérapeutique dans cette population spécifique. En effet, la MCID est la plus petite différence de score que les patientes perçoivent comme importante ou bénéfique et qui pourrait conduire le clinicien à envisager un changement

dans la gestion de la patiente. Ce concept de MCID est une méthode plus précise pour distinguer les répondeuses des non répondeuses à un traitement donné. Il nous a semblé que les deux qualités les plus importantes d'un questionnaire était une bonne sensibilité au changement et la détermination d'une MCID.

IV.3 Objectifs de la Thèse

Un objectif essentiel de ce travail était d'identifier les outils de mesure rapportés par les patientes (*Patients Reported Outcomes* ou PRO) évaluant la fonction sexuelle dans les études cliniques portant sur le traitement médical et/ou chirurgical de patientes présentant de l'endométriose et d'analyser finement les propriétés de ces PRO. Ce travail a été rendu possible grâce à une revue systématique décrivant les questionnaires sexuels utilisés chez les patientes avec endométriose dont l'objectif à terme est de permettre de choisir le bon outil de mesure en fonction du contexte de la recherche.

Un autre objectif était la validation psychométrique du SAQ selon les critères du COSMIN dans la population spécifique de femmes souffrant d'endométriose. Nous avons également pour objectif de construire un score issu du SAQ et de définir, si possible, une MCID. Ceci permettant, à terme, d'utiliser plus facilement le SAQ comme critère de jugement principal ou secondaire dans les études cliniques. Afin d'utiliser en recherche clinique les résultats de ce premier travail, nous avons évalué l'effet d'un traitement de l'endométriose sur la fonction sexuelle en utilisant le SAQ et ses fonctionnalités.

V. Sources de données - Projet ENDOQUAL

Les données de cette Thèse sont issues du projet de recherche ENDOQUAL (Endométriose, DOuleur et QUALité de vie) réalisé conjointement par le Centre Inter-Communal de Poissy-Saint Germain (Investigateur Pr Arnaud Fauconnier) et l'Hôpital Mignot à Versailles (Investigateur Pr Pierre Panel). Ces deux hôpitaux sont des centres de référence pour le traitement de l'endométriose avec une expertise dans le domaine de la chirurgie de l'endométriose infiltrante profonde, y compris la résection intestinale et vésicale. Les deux centres travaillent ensemble, suivent les mêmes recommandations pour les traitements et les évaluations préopératoires : questionnaires standardisés pour les symptômes de douleurs pelviennes et la qualité de vie, échographie systématique et imagerie par résonance magnétique (IRM). Il s'agissait d'une étude de cohorte avec suivi longitudinal de patientes traitées pour endométriose.

Ce projet de recherche avait pour objectif premier la validation d'auto-questionnaires évaluant les symptômes et le handicap de l'endométriose (en particulier l'EHP-5, le questionnaire EQ-5D ainsi que le SAQ) afin de permettre leur implantation en soin courant et en recherche et de mieux personnaliser la prise en charge et le suivi pour favoriser la décision thérapeutique. Les données ont été collectées de façon prospective.

Un cahier d'observation ENDOQUAL était rempli dès l'inclusion des patientes. Les patientes pouvaient bénéficier d'un traitement médical avant ou après le traitement chirurgical selon le choix du chirurgien.

Le choix du traitement (médical ou chirurgical) était réalisé selon les protocoles en vigueur dans les différents centres participants avec une décision commune entre le médecin et la patiente. Le traitement médical avant et/ou après traitement chirurgical consistait en l'élimination des menstruations par des progestatifs macro ou microdosés, ou une pilule œstroprogestative ou encore des agonistes de la GnRH. Le traitement chirurgical consistait en

la résection la plus complète possible des lésions d'endométriose en un ou deux temps (cf Chapitre introduction).

V.1 Critères d'inclusion dans la base de données ENDOQUAL

Toutes patientes volontaires de plus de 18 ans, atteintes d'endométriose confirmée, traitées médicalement ou chirurgicalement avec un suivi dans l'un des deux centres investigateurs étaient incluses si le diagnostic d'endométriose était confirmée par histologie (preuve actuelle en cas de chirurgie ou preuve passée), macroscopiquement (nodule bleuté de l'aire rétrocervicale au spéculum, nodule visible par voie endovésicale à la cystoscopie ou aspect macroscopique typique à la coelioscopie en l'absence de biopsie) ou à l'imagerie par un échographie pelvienne par un médecin référent (épaississement linéaire anormal hypoéchogène et nodules ou masses avec ou sans contours réguliers) ou par IRM (foyers hyperintenses sur images pondérées en T1, petites cavités hyperintenses sur images pondérées T2) [299,300].

V.2 Critères de non-inclusion dans la base de données ENDOQUAL

Les patientes mineures, les patientes non couverts par l'assurance maladie, les patientes ne sachant pas lire le français, les patientes présentant une pathologie chronique responsable de douleur ou d'handicap, les patientes présentant une douleur pelvienne majeure associée sans lien avec l'endométriose, les patientes avec pathologie psychotique sévère et les patientes souffrant d'endométriose ayant déjà bénéficié d'une chirurgie pelvienne majeure (avec résection d'endométriose sévère) dans un autre centre, n'étaient pas incluses.

V.3 Déroulement du projet ENDOQUAL

A l'inclusion, les patientes acceptant de participer répondaient à un premier auto-questionnaire (AQ1, Annexe III) avant le traitement (T0) puis à un auto-questionnaire de suivi (AQ2, Annexe IV) 12 mois après le traitement (médical ou chirurgical) (T1) (cf figure 11).

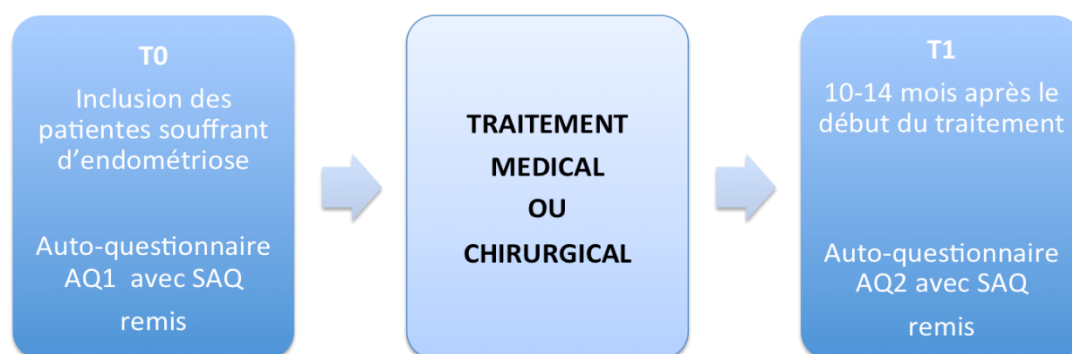


Figure 11. Déroulement ENDOQUAL

Abréviations : AQ1 : Auto-questionnaire 1 ; AQ2 : Auto-questionnaire 2 ; SAQ : *Sexual Activity Questionnaire*

Cet auto-questionnaire contenait un questionnaire détaillant les différents symptômes divisé en plusieurs parties : douleur principale, douleurs pelviennes, dysménorrhées, dyspareunie, avec une évaluation de l'intensité de ces douleurs par l'échelle visuelle analogique (EVA) cotée sur 10cm (0 pas de douleur et 10 douleur insupportable) et les autres symptômes (digestifs et urinaires) [233], et d'autres questionnaires EHP-5 [251], EQ-5D [240] et une version française du SAQ. Le recueil des données concernait également les données sociodémographiques, le poids, la taille, la gravité, la gestité, les caractéristiques du cycle menstruel, les antécédents chirurgicaux et l'activité sexuelle.

Après le traitement, un deuxième auto-questionnaire était alors remis ou envoyé par voie postale 10 à 14 mois après le début du traitement. Il était identique au premier avec l'ajout d'un module supplémentaire sur les événements indésirables au décours du traitement, ainsi qu'une auto-appréciation sur l'amélioration de la symptomatologie douloureuse globale d'après la *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) (44) et une autoévaluation de l'amélioration sexuelle (avec 5 réponses possibles sur les symptômes sexuels actuels : non concernée, guéris, améliorés, persistants ou aggravés (Annexe IV- Partie IX question IX.9.4).

Pour chaque patiente, les données d'anamnèse, cliniques, paracliniques, opératoires et post-opératoires (si traitement chirurgical) ainsi que les questionnaires AQ1 et AQ2 ont été saisis sur une plateforme informatisée à la maison de la recherche de Versailles dédiée à l'étude ENDOQUAL à partir des dossiers médicaux archivés dans le service. Il en était de même pour le recueil des données relatives au traitement médical avec et sans AMP et des données opératoires ainsi que des données médicales de suivi.

V.4 Aspects éthiques et réglementaires

Lors de la première consultation, une lettre d'information était remise à la patiente avec le premier auto-questionnaire. Le remplissage de l'auto-questionnaire était considéré comme une acceptation de la participation à l'étude.

ENDOQUAL était une étude observationnelle dont la participation n'entraînait aucun geste invasif supplémentaire. En effet, les procédures diagnostiques et thérapeutiques des patientes souffrant d'endométriose, étaient inchangées par rapport aux protocoles habituellement en vigueur dans les services participant à l'étude. L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (Loi modifiée 2004-806 du 9 août 2004). Une demande d'avis avait été réalisée auprès du CCTIRS. Le fichier de données a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (N°906 253).

L'utilisation statistique des données a fait l'objet d'une anonymisation.

La Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation de Versailles (France) et le « Centre Hospitalier Inter-régional » de Poissy (France) ont permis la mise en œuvre de la collecte des données.

VI. REVUE DE LITTÉRATURE SUR LES QUESTIONNAIRES SEXUELS

Cette revue est en cours d'écriture pour soumission.

TITRE : Propriétés de mesure des questionnaires d'évaluation de la fonction sexuelle chez les femmes atteintes d'endométriose : revue systématique sur 20 ans

Avant 2010, il existait peu d'études évaluant la (dys)fonction sexuelle chez les femmes atteintes de lésions d'endométriose profonde (DIE). Ces études évaluaient préférentiellement la dyspareunie grâce à l'échelle visuelle analogique (EVA) ou à des questionnaires symptômes. Bien que la dyspareunie affecte la fonction sexuelle [57,131], la sexualité est un phénomène complexe et multifactoriel impliquant des processus émotionnels et physiologiques, ne pouvant se résumer à la douleur pendant les rapports sexuels. Ainsi, l'évaluation de la fonction sexuelle féminine ne doit pas se limiter à l'évaluation isolée de la dyspareunie. En raison de la nature subjective de la fonction sexuelle, les instruments les plus adéquats pour évaluer le dysfonctionnement sexuel sont des questionnaires d'auto-évaluation, qui évaluent plusieurs domaines de la sexualité avec une fiabilité et une validité élevée [301]. Différents types de questionnaires ont été utilisés ces dernières années pour évaluer la dysfonction sexuelle tels que le SHOW-Q, le FSFI, DSFI (Derogatis Sexual Functioning Inventory), le GRISS (Golombok Rust Inventory questionnaire of Sexual Satisfaction), SSFS (short échelle de fonctionnement sexuel) [38,57,131,302] ou le SAQ [303]. Ces questionnaires sexuels ont été validés dans une population générale mais aucun n'a été validé spécifiquement dans l'endométriose. De ce fait, ces questionnaires présentent des défauts pour évaluer la fonction sexuelle des femmes atteintes d'endométriose. En effet, les questions pourraient aborder des sujets qui ne sont pas pertinents pour ces femmes tout en négligeant d'autres aspects importants de la maladie.

Ces questionnaires ayant été développés chez des patientes ne souffrant pas d'endométriose, la question de leur validité dans cette population spécifique se pose. L'initiative COSMIN (Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments ou Normes

basées sur le consensus pour la sélection des instruments de mesure de la santé), fondée en 2005, vise à améliorer la sélection des instruments de mesure des résultats dans la recherche et la pratique clinique en développant des outils pour sélectionner l'instrument le plus approprié pour la situation en question.

L'objectif de ce travail était d'identifier les différents outils de mesure utilisés pour évaluer la fonction sexuelle des femmes atteintes d'endométriose et d'évaluer leur propriétés psychométriques en utilisant la checklist développée par l'initiative COSMIN [225].

VI.1 Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une revue systématique conduite selon les recommandations du PRISMA (Preferred Reporting Items for Directives relatives aux déclarations systématiques et méta-analyse).

VI.1.1 Stratégie de recherche et sélection d'articles

Afin d'identifier les articles éligibles nous avons effectué une recherche dans *Medline* (via Pubmed) portant sur les 20 dernières années (janvier 2000 à juillet 2020). La stratégie de recherche reposait sur deux équations de recherche (algorithmes), l'une dédiée aux études indexées avec des termes de MeSH (Medical Subject Headings), l'autre dédiée aux études non indexées au moment de la recherche, en utilisant exclusivement du texte libre. Les termes MeSH utilisés étaient : qualité de vie, comportement sexuel, dysfonction sexuelle, dyspareunie, questionnaires, endométriose et humains. Nous avons effectué une recherche complémentaire (similaire à la première) en juillet 2020 portant sur la période de novembre 2018 à juillet 2020.

((((((((((("quality of life"[MeSH Terms]) OR sexual behavior[MeSH Terms]) OR "sexual dysfunction"[MeSH Terms]) OR dyspareunia[MeSH Terms]) OR questionnaires[MeSH Terms]) AND ("2000/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Observational Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Journal Article[ptyp] OR Controlled Clinical

Trial[ptyp]) AND ("2000/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])))) AND (endometriosis[MeSH Terms] AND ("2000/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))

2ème équation : term dans abstract et title (12 mois) 6 janv 2019

2è équation de recherche

(((((endometriosis[Title/Abstract]) OR endometrioma[Title/Abstract]) AND ("2017/11/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh]))) AND (((((((((((questionnaire[Title/Abstract]) OR scale[Title/Abstract]) OR tool[Title/Abstract]) OR sexual function[Title/Abstract]) OR sexual distress[Title/Abstract]) OR sexual life[Title/Abstract]) OR quality of life[Title/Abstract]) OR quality of sexual life[Title/Abstract]) OR sexual disorders[Title/Abstract]) OR dyspareunia[Title/Abstract]) OR pelvic pain[Title/Abstract]) AND ("2017/11/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]) AND Humans[Mesh])

Une recherche manuelle supplémentaire a été faite à partir des listes de référence des articles inclus.

VI.1.2 Critères d'éligibilité des articles

Les études éligibles étaient des essais cliniques ou des études observationnelles publiés en anglais et/ou en français, incluant :

- des femmes de plus de 18 ans
- avec endométriose confirmée (diagnostic d'endométriose par histologie, chirurgie ou un diagnostic d'endométriose basé sur l'échographie d'experts ou l'imagerie par résonance magnétique pelvienne (IRM))
- et évaluant la qualité de vie sexuelle ou la fonction sexuelle ou la détresse sexuelle.

Nous n'avons pas inclus les études suivantes :

- études avec population sans endométriose
- études animales
- études incluant des cas pédiatriques ou incluant des patientes après la ménopause uniquement

- études sur la physiologie, l'histologie, les biomarqueurs, la pharmacologie, et les études in vitro
- études sur l'imagerie, sur la technologie ou la technique chirurgicale
- les protocoles, les recommandations, éditoriaux, résumés de congrès, lettres de recherche
- études dont l'effectif était inférieur à 10 patientes ou avec des *cases report* ou rapport de cas
- études sans PRO sexuels proprement dit (utilisant des questionnaires évaluant plusieurs domaines en même temps (sexuel, urinaire, digestif par exemple), études qualitatives sans score exploitable ou n'utilisant qu'un questionnaire développé localement au sein d'un seul service clinique
- études avec uniquement la dyspareunie comme PRO sexuel sans utilisation de questionnaires sexuels associés

VI.1.3 Sélection des études

Deux *reviewers* (Dr Anne OPPENHEIMER (AO) spécialiste en Aide médicale à la procréation (AMP), et Pr Florence BOITRELLE (FB) spécialiste en AMP et sexologie) ont indépendamment examiné les titres et les résumés des articles identifiés par la recherche bibliographique afin de déterminer si les critères d'éligibilité étaient remplis. La sélection définitive des articles n'a été obtenue qu'après examen du texte intégral confirmant que les critères d'inclusion étaient remplis. Les listes de références des articles lu en texte intégral ont été systématiquement pris en compte afin d'identifier d'autres études incluables dans cette revue. Pour tous les articles inclus dans la revue systématique, les désaccords entre les 2 examinateurs (AO et FB) ont été résolus par consensus. Un troisième évaluateur était également impliqué en cas de divergence entre les deux principaux évaluateurs (Pr Arnaud FAUCONNIER, chirurgien gynécologue spécialisé en endométriose et spécialisé en méthodologie).

VI.1.4 Collecte de données

Un formulaire d'extraction standardisé a été établi après une revue de la littérature et une discussion a priori. Ce formulaire d'extraction a été pré-testé par deux auteurs (AO et FB) indépendamment, sur 5 articles. Ce test a permis d'identifier les éléments nécessitant une reformulation pour éviter toute confusion. Les désaccords ont été discutés avec un troisième évaluateur, le Pr Arnaud FAUCONNIER (AF), gynécologue spécialisé en méthodologie et endométriose. Une fois tous les points litigieux réglés, deux relecteurs (AO et FB) ont extrait indépendamment les données suivantes des articles sélectionnés (en utilisant le texte intégral et le matériel supplémentaire) : données générales (origine géographique, sujet d'étude), méthodes (type d'intervention évaluée, conception de l'étude, type de questionnaire utilisé, propriétés de mesure évaluées, durée du suivi, nombre de patientes) et principaux résultats. L'évaluation de la qualité de chaque étude s'est faite à l'aide de checklist du COSMIN qui est détaillée dans le paragraphe suivant. L'exactitude des données était vérifiée par le Dr Anne OPPENHEIMER.

VI.1.5 Évaluation des études et des propriétés de mesure suivant le manuel COSMIN

Nous avons réalisé tout d'abord une analyse descriptive de chaque PRO sexuel (cf Chapitre III.5) grâce aux informations contenues dans les articles complets, puis nous avons évalué les propriétés de mesure des PRO.

Dans un premier temps, la *checklist* Risques de biais du Cosmin [329] a été utilisée pour évaluer la qualité méthodologique des propriétés de mesure des PRO de chaque étude individuelle [305]. Selon le COSMIN, un article peut étudier par exemple deux propriétés de mesure. Nous parlerons alors pour un article de deux études étudiant chacune une propriété de mesure.

Pour chaque propriété de mesure, une *box* COSMIN a été développée contenant toutes les normes nécessaires pour évaluer la qualité d'une étude sur cette propriété de mesure spécifique. Cette *checklist* « risque de biais » contient au total 10 *box*. La *box* 1 correspond aux prérequis

pour le développement d'un PRO, et les neuf autres *box* correspondent aux propriétés de mesure du PRO: les *box* 2 à 10 correspondent respectivement à la validité de contenu, la validité de structure, la cohérence interne, la validité transculturelle, la fiabilité, l'erreur de mesure, la validité critérielle, aux hypothèses testées et la sensibilité aux changements (*responsiveness*). Il n'est pas nécessaire de compléter toute la checklist mais uniquement la *box* correspondant à la propriété de mesure utile pour l'étude (exemple : la *box* 10 si seule la sensibilité au changement est évaluée dans l'étude). La cotation se fait selon un système de cotation sur une échelle de 1 à 4 : « très bonne », « adéquate », « douteuse » ou « inadéquate ». Pour déterminer la note globale de la qualité de chaque étude sur une propriété de mesure, on prend en compte le critère donnant la note la plus basse dans la *box* d'intérêt (cf Annexe pour chaque *box*). Par exemple, si la note la plus basse des huit éléments de la *box* de fiabilité est « inadéquate », la qualité méthodologique globale de cette étude sur la fiabilité est considérée comme « inadéquate ».

Dans un deuxième temps, la qualité des propriétés de mesure des PRO étudiés a été évaluée sur les critères de qualité des propriétés de mesure proposés par Terwee et al [227]. Ainsi la propriété de mesure du PRO par étude était classée comme suffisante (+), insuffisante (-) ou indéterminée (?) selon le Tableau 2 (Tableau Définitions et critères de qualité d'une propriété de mesure dans le Chapitre III.1.3) [305]. Les résultats ont été ensuite poolés afin de définir si la propriété de mesure du PRO était suffisante (+), insuffisante (-), incohérente ($\pm$) (quand les résultats des études sont discordants), ou indéterminé (?).

Dans un troisième temps, nous avons donné le niveau de preuve des propriétés de mesure de chaque PRO à l'aide de l'approche des grades. Cette étape a été réalisée avec le tableau 6 du COSMIN (Tableau 4).

Tableau 4. Grade modifié pour grader la qualité des preuves selon COSMIN (Issu du COSMIN)

Table 6. Modified GRADE approach for grading the quality of evidence

Quality of evidence	Lower if
High	Risk of bias
Moderate	-1 Serious
Low	-2 Very serious
Very low	-3 Extremely serious
	Inconsistency
	-1 Serious
	-2 Very serious
	Imprecision
	-1 total n=50-100
	-2 total n<50
	Indirectness
	-1 Serious
	-2 Very serious

n=sample size

Dans ce tableau, un grade est alloué pour chaque propriété de mesure d'un PRO donné. Pour le calcul du grade, la cotation s'est faite en suivant une méthode rigoureuse. En partant du grade le plus élevé (haute qualité), la qualité pouvait être rétrogradée de 3 niveaux en fonction de 3 paramètres :

a/ le risque de biais (qualité méthodologique des PRO)

Un risque de biais global pour une propriété de mesure et par PRO a été donné. Le classement en fonction des risques de biais s'est fait selon le tableau 7 du COSMIN (Tableau 5). Toutes les études correspondant à une propriété de mesure donnée pour un PRO donné ont été poolées et un risque de biais a été attribué.

Un risque de biais « sérieux », « très sérieux » ou « extrêmement sérieux » fait baisser le niveau de preuve d'un, deux ou trois grades respectivement.

Tableau 5. Instructions pour rétrograder en fonction des risques de biais (Issu du COSMIN)

Table 7. Instructions on downgrading for Risk of Bias

Risk of bias	Downgrading for Risk of Bias
No	There are multiple studies of at least adequate quality, or there is one study of very good quality available
Serious	There are multiple studies of doubtful quality available, or there is only one study of adequate quality
Very serious	There are multiple studies of inadequate quality, or there is only one study of doubtful quality available
Extremely serious	There is only one study of inadequate quality available

b/ l'incohérence (incohérence entre les résultats d'une étude à l'autre)

Quand il existait une incohérence entre les études nous rétrogradions le grade d'un ou deux niveaux selon l'importance de l'incohérence.

c/ l'imprécision (taille totale de l'échantillon des études disponibles)

L'imprécision s'évalue en fonction du nombre *poolé* de patientes. Ainsi quand le nombre de patientes était entre 50 et 100, le grade était rétrogradé de 1 et quand il était inférieur à 50, le grade était rétrogradé de 2.

Le paramètre *Indirectness* (différent de la population d'intérêt) du *table 6* du COSMIN ou *Tableau 4* n'est pas pris en compte ici car les études ont été exclues quand la population ne correspondait pas à des patientes avec endométriose.

Il est important de souligner que le niveau de preuve fait référence à la confiance qu'on peut avoir quant aux résultats poolés pour une propriété de mesure pour un PRO donné. Le niveau de preuves pouvait être classé comme élevé, modéré, faible ou très faible.

VI.1.6 Enregistrement

Nous avons vérifié sur Prospero que ce travail n'avait pas été fait auparavant. Cette revue avait été enregistré sur Prospero sous le numéro 2018 CRD42018102278. Nous avons suivi les

recommandations COSMIN pour la méthodologie de la revue systématique et pour la présentation des qualités de mesure des PRO.

VI.2 Résultats

L'équation de recherche a permis d'identifier 1379 articles. La lecture des titres et résumés a conduit à la sélection de 215 articles qui ont été évalués sur la lecture de leur texte intégral. Parmi eux, 161 articles avaient pour objectif (principal ou secondaire) l'évaluation de la douleur sexuelle (dyspareunie), de la qualité de vie sexuelle, de la fonction sexuelle ou de la détresse sexuelle. Parmi ces 161 articles, 109 (68%) se limitaient à l'évaluation de la dyspareunie comme critère de jugement sexuel et 4 utilisaient uniquement un questionnaire développé localement.

Au final, 48 articles utilisaient des questionnaires de qualité de vie sexuelle ou de fonction sexuelle ou de détresse sexuelle. Le diagramme de flux est illustré dans la figure 12.

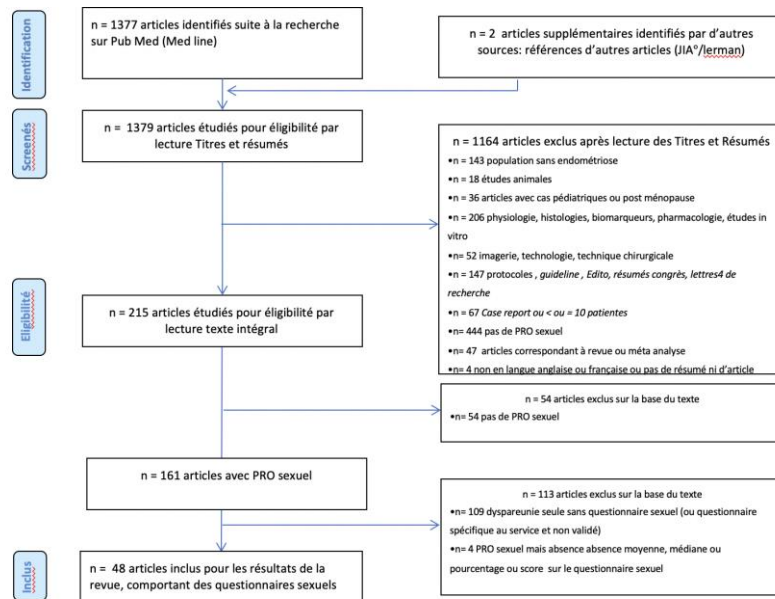


Figure 12. Diagramme de flux

Le Tableau 6 résume les caractéristiques des articles sélectionnés (auteurs, année, revue, design, objectif, âge des patientes, taille de l'échantillon, type d'endométriose, mode de diagnostic, type de PRO et propriétés de mesures pris en compte).

Tableau 6. Caractéristiques des articles sélectionnés

Références	Type d'étude	Objectif de l'étude	Motif de consultation ^a	Durée suivi (mois)	Age Moyenne $\pm$ SD ou médiane (min max)	Diagnostic ^b	Type lésion	Type de traitement	N	Nom des questionnaires sexuels	Nom des propriétés de mesure selon Cosmin
A. Oppenheimer, 2019, Human Reprod [303]	Prospectif	Validation questionnaire	Mixte	12	33 $\pm$ 6,5	Mixte	Tout	Les deux	261	SAQ	Validité structure Validité de construit Consistance interne Sensibilité au changement Et MCID
M.Cozzolino, 2009 Fertil Steril [130]	Prospectif	Autres (Impact de l'endométriore)	Mixte	Not applicable	36 $\pm$ 6,99	Histologie	Endométriose profonde avec atteinte digestive	Aucun	170	FSFI	Hypothèse
P Vercellini, 2017, Gynecol Obstet Invest [306]	Étude autocontrôlée	Évaluation des traitements	Douleur	12	OC->NETA 35,5 $\pm$ 4,7 NETA->OC 34,2 $\pm$ 5,3	Mixte	Tout	Hormonal	67	FSFI	Sensibilité au changement
F. Fairbanks, 2017, Gynecological Endocrinology [126]	Étude transversale	Autres (Impact de l'endométriore)	Mixte	Not applicable	35,8 $\pm$ 5,4 (endometriosis group)	Mixte	Tout	Aucun	583	FSQ	Hypothèse
AA De Graaff, 2016, Human reproduction [143]	Étude transversale	Autres (Impact de l'endométriore)	Mixte	Not applicable	34,3 (endometriosis group)	Mixte	Tout	Aucun	123	FSFI SSCS	Hypothèse
S.Caruso, 2016, J Endocrinol Invest [307]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	6	26,8 $\pm$ 5,72	Autodéclaration	Tout	Hormonal	96	FSFI FSDS	Hypothèse Sensibilité au changement
M Riiskjær, 2016, BJOG [308]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	33,8 $\pm$ 5,3	Histologie	Endométriose profonde avec atteinte digestive	Chirurgie	128	SVQ	Sensibilité au changement
N.Fritzer, 2015, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology [309]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	10	30,8 $\pm$ 6	Histologie	Tout	Chirurgie	96	FSFI FSDS	Sensibilité au changement
P.Vercellini, 2015, Fertil Steril [310]	Avant après	Évaluation des traitements	Douleur	6	NETA 33,8 $\pm$ 5,2; Dienogest 33,6 $\pm$ 5,2	Mixte	Tout	Hormonal	180	FSFI	Sensibilité au changement Hypothèse

N. Di Donato, 2015, J Fam Plann Reprod Health Care [311]	Prospectif	Évaluation des traitements	Mixte	6	34±5	Histologie	Tout	Chirurgie	500	SHOW-Q	Sensibilité au changement Hypothèse
S.Caruso, 2015, Minerva Gynecol [312]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	9	26±6	Imagerie	Tout	Autre	56	FSFI FSDS	Sensibilité au changement
S.Caruso, 2015, J Endocrinol Invest [313]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	6	29,4 ± 9,2	Imagerie	Tout	Hormonal	92	FSFI FSDS	Sensibilité au changement Hypothèse
M.Morotti, 2014, European journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive biology [314]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	6	33,4±3,8	Imagerie	DIE	Hormonal	25	FSFI	Sensibilité au changement
N.Di Donato, 2014, European journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive biology [144]	Cas contrôle	Autres (Impact de l'endométriose)	Mixte	Not applicable	34±5 (endometriosis group)	Histologie	Tout	Autre	364	SHOW-Q	Hypothèse
A Evangelista, 2014, J sex Med [315]	Prospectif	Autres (Impact de l'endométriose)	Mixte	Not applicable	35,4±5,2 (endometriosis group)	Mixte	Tout	Aucun	95	FSFI	Hypothèse Fiabilité
U. Van den Broeck, 2013, Human reprod [192]	Prospectif	Évaluation des traitements	Mixte	18	NA	Histologie	Endométriose profonde avec atteinte digestive	Chirurgie	203	SSFS	Sensibilité au changement Hypothèse
G.Montanari, 2013, J Sex Med [131]	Prospectif	Autres (Impact de l'endométriose)	Mixte	Not applicable	34,4±5,42	Histologie	Tout (avec endométriose profonde)	Autre	182	SHOW-Q	Hypothèse
P. Vercellini, 2012, Human reprod [316]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	Chirurgie 35,0±4,7; NETA 34,3±5,0	Histologie	Tout	Les deux	154	FSFI	Sensibilité au changement
J. Dubuisson, 2012, Gynecologie Obstetrique Fertilité [317]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	23	35 (24–41)	Histologie	Tout	Chirurgie	15	BISF-W	Sensibilité au changement Hypothèse
P. Vercellini, 2012, Fertil Steril [129]	Case-control	Autres (Impact de l'endométriose)	Mixte	Not applicable	32,1±4,0	Histologie	Tout	Aucun	292	SSRS	Hypothèse
J.Kossi, 2011, Colorectal Disease [191]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	33,5	Histologie	Endométriose profonde avec atteinte digestive	Chirurgie	34	MFSQ	Sensibilité au changement
M. SETALA, 2012 [39], AOGS	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	13	29	Histologie	Tout	Chirurgie	27	MFSQ	Sensibilité au changement
M Mabrouk, 2012, J Sex Med [38]	Prospectif	Évaluation des traitements	Mixte	6	35,4±5,5	Histologie	Endométriose profonde	Les deux	106	SHOW-Q	Sensibilité au changement

											Hypothèse
C Meuleman, 2011, Human Reprod [318]	Rétrospectif	Évaluation des traitements	Mixte	27	30 (18–42)	Histologie	Endométriose profonde avec atteinte digestive	Chirurgie	45	SAQ	Sensibilité au changement
D.Guzick, 2011, Fertil Steril [319]	Étude randomisée	Évaluation des traitements	Douleur	12	29,16±6,47	Histologie ou chirurgie	Tout	Hormonal	47	ISS	Sensibilité au changement Hypothèse
M. Tripoli, 2011, J Sex Med [40]	Étude transversale	Autres (impact of chronic pelvic pain)	Douleur	Not applicable	NA	Histologie ou chirurgie	Tout	Aucun	134	GRISS	Hypothèse
C. Meuleman, 2009, Reproductive Biomedecine Online [199]	Rétrospectif	Évaluation des traitements	Mixte	29 (median)	32 (24–42)	Histologie	Endométriose profonde avec atteinte digestive	Chirurgie	56	SAQ	Sensibilité au changement
S. Ferrero, 2007, Human Reproduction [320]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	34,7±4,3	Histologie	Tout	Chirurgie (pas d'hormone après chirurgie)	68	Basée sur DSFI GSSI	Sensibilité au changement Hypothèse
S.Ferrero, 2007, Fertil Steril [321]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	34,6± 3,4	Histologie	Tout	Chirurgie (et agoniste)	98	Basée sur DSFI	Sensibilité au changement
S. Ferrero, 2005, fertil steril [57]	Prospectif	Autres (Impact de l'endométriose)	Mixte	Not applicable	34,2±5,1	Histologie	Endométriose profonde	Aucun	136	Basée sur DSFI GSSI	Hypothèse
J Abbott, 2004, Fertil Steril [195]	Étude randomisée	Évaluation des traitements	Douleur	12	NA	Histologie	Tout	Chirurgie	39	SAQ	Hypothèse Sensibilité au changement
J Abbott, 2003, Human reprod [180]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	60	31	Histologie	Tout	Chirurgie	135	SAQ	Sensibilité au changement
P.Vercellini, 2003, Fertil Steril [265]	Étude randomisée	Évaluation des traitements	Douleur	12	NA	Histologie	Tout	Chirurgie	180	SSRS	Sensibilité au changement Hypothèse
M.Soydal, 2003, Human Reprod [266]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	33,4±1,9	Histologie	Tout	Chirurgie	15	SSRS	Sensibilité au changement
P.Vercellini, 2002, Fertility and Sterility [164]	RCT	Évaluation des traitements	Douleur	6	NA	Histologie	Tout	Hormonal	90	SSRS	Sensibilité au changement Hypothèse
R.Garry, 2000, BJOG [194]	Prospectif	Évaluation des traitements	Mixte	4	NA	Histologie	Tout	Chirurgie	57	SAQ	Sensibilité au changement

D.Alberico, 2018,EJOG [322]	Rétrospectif	Autres (benefits of pregnancy on endometriosis symptoms)	Douleur	24 after pregnancy	36 ± 0	Mixte	Tout	Autre (Grossesse)	131	FSFI	Sensibilité au changement
A.Sansone, 2018, Arch Gynecol Obstet [323]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	31,06 ± 6,32	Imagerie	Tout	Hormonal	25	FSFI	Sensibilité au changement
S.Ucella,2018,Archives of Gynecology and Obstetrics [324]	Prospectif	Évaluation des traitements	Mixte	6	39 (27–51)	Histologie	Tout	Chirurgie (nerf sparing+/- traitement Hormonal post op)	34	FSFI	Sensibilité au changement
P.Vercellini, 2018, Fertil Steril [325]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	32,9 ± 5,7	Mixte	Tout	Hormonal ou chirurgie	157	FSFI	Sensibilité au changement
JP. Leonardo Pinto, 2018, Journal of Sex & Marital Therapy [326]	Prospectif	Évaluation des traitements	Douleur	12	36,13±6,24	Imagerie	Endométriose profonde	Hormonal	30	FSFI	Sensibilité au changement
K.Riley, 2018, JMIG [327]	Etude randomisée	Évaluation des traitements	Douleur	12	28,1±6,1	Chirurgie	Tout	Chirurgie(+/- Progestin intrauterine device)	73	PISQ-12	Sensibilité au changement Hypothèse
P.Vercellini, 2017, Human reprod [328]	Rétrospectif	Évaluation des traitements	Douleur	median hor tt 40 [18–60 surg] tt 45 [30–67]	33,8 ± 5,8	Mixte	Endométriose profonde avec atteinte digestive	Hormonal ou chirurgie	87	FSFI	Sensibilité au changement Hypothèse
IM Abokhrais,2020, PLOS [329]	Etude randomisée	Évaluation des traitements	Douleur	2	35,43±36,08	Chirurgie	Tout	Autre (Omega-3 polyunsaturated fatty acids (O-PUFA))	33	SAQ	Sensibilité au changement
Anderson, 2018, AOGS [330]	Prospectif	Évaluation des traitements	Autre (saignement important)	9	44,8 (3,5)	Imagerie	Tout	Hormonal	23	FSFI	Sensibilité au changement
J.Lermann, 2019-European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology [282]	Rétrospectif	Évaluation des traitements	Mixte	69.6±26.3	34,3±6,0/37,7±6,0	Chirurgie	Endométriose profonde	Chirurgie	276	KFSP	Sensibilité au changement Hypothèse
Pokrzywinski2020, journal of women's health, [331]	Etude randomisée	Évaluation des traitements	Douleur	6	31,5±6,2	Non noté	Endométriose profonde	Hormonal	871 et 875	EHP30 SR	Sensibilité au changement

	post hoc analysis										
Jia 2013 Prevalence and Associated Factors of Female Sexual Dysfunction in Women With Endometriosis (repeché de review Barbara) [132]	Etude transversale	Autres (associated factors of Female sexual dysfunction)	Mixte	Not applicable	33,7±5,1	Histologie	Tout	Aucun	111	FSFI	Hypothèse

^a Motif de consultation : mixte : infertilité, douleur, saignement

^b Diagnostic : mixte : histologie ou chirurgie ou imagerie

Abbreviations

N: Nombre de patientes de l'étude

BISF-W: *Brief Index of Sexual Functioning for Women*

DSFI : *Derogatis Sexual Function Inventory*

EHP30 SR : *EHP30 Sexual relationship*

FSDS : *Female Sexual Distress Scale*

FSFI: *Female Sexual Function Index*

FSQ : *Female Sexual Quotient*

GRISS: *Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction*

GSSI : *Global Sexual Satisfaction Index*

ISS : *Index of Sexual Satisfaction*

KFSP: *German version of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire*

MFSQ: *McCoy Female Sexuality Questionnaire*

PISQ 12: *Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (short form)*

SAQ: *Sexual Activity Questionnaire*

SHOW-Q: *Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire*

SSCS: *Sexual Self-Consciousness Scale*

SSFS: *short sexual functioning scale*

SSRS: *revised Sabbatsberg Sexual Self-Rating Scale*

SVQ : *Vaginal Changes Questionnaire*

Au total, 18 questionnaires sexuels différents ont été identifiés parmi les 48 articles inclus (Tableau 6). Le FSFI était le questionnaire le plus fréquemment utilisé (19/48 (40%) articles), suivi du SAQ (7/48 (15%) articles). Le FSDS était le 3^e questionnaire le plus fréquemment utilisé (4 articles) mais il était systématiquement associé à l'utilisation du FSFI.

Les risques de biais des études de propriétés de mesure classés par PRO sont présentés sur la figure 13. Attention, nous rappelons ici qu'un article peut utiliser plusieurs propriétés de mesure par PRO et qu'une « étude » correspond à une propriété de mesure (il peut donc y avoir plusieurs études de propriété de mesure pour un article).

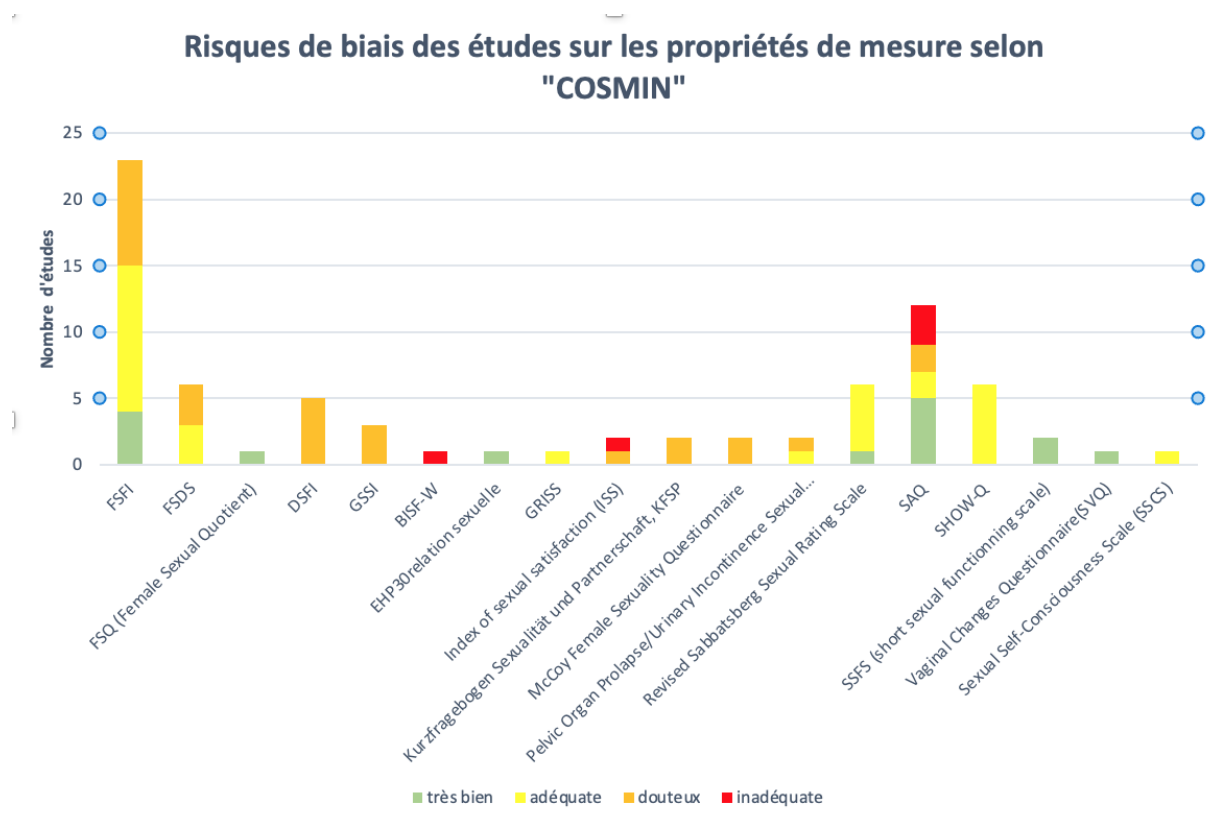


Figure 13. Risques de biais des études sur les propriétés de mesure selon « COSMIN ».

Le Tableau 7 présente les résultats par PRO et par propriétés de mesure avec les critères de *Terwee* poolés [227], les risques de biais poolés et les niveaux de preuve pour chaque propriété de mesure de chaque PRO.

Les propriétés de mesure les plus utilisées dans les articles sont « hypothèse » et « sensibilité au changement ». Les questionnaires présentant un niveau de preuve élevé pour ces 2 propriétés de mesure (hypothèse et sensibilité au changement) étaient : le FSFI, le SAQ, le SSFS (short sexual functioning scale) et le SHOW-Q.

Le FSFI permet une bonne évaluation des hypothèses pour la comparaison entre un groupe de patientes souffrant d'endométriose et un groupe « contrôle » (exemple Endométriose du septum rectovaginale versus groupe contrôle (sans endométriose) Taille d'effet=-0.3 (-0,6;0,0), qualité de preuve élevée). Le FSFI semble également performant pour l'évaluation des traitements médicaux pour les 2 propriétés de mesure sus-citées. Néanmoins dans le cadre de traitements chirurgicaux, la sensibilité au changement du FSFI n'est pas optimale. A contrario, le SAQ permet une bonne évaluation des traitements chirurgicaux (bonne sensibilité au changement) pour le score total et les sous domaines plaisir et inconfort. Le SSFS et le SHOW-Q (*Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire*) permettent une bonne évaluation du traitement chirurgical mais pas dans tous les domaines. Le SSFS présente par contre des propriétés de mesure côtéées insuffisantes quand on fait référence aux critères pour les bonnes propriétés de mesure basés sur Terwee et al [227]. Il n'existe qu'un seul questionnaire, le SAQ, où presque toutes les propriétés de mesure dans le cadre de population de patientes avec endométriose sont représentées.

Tableau 7. Résultats par PRO et par propriétés de mesure avec les critères de Terwee poolés, les risques de biais poolés et les niveaux de preuve pour chaque propriété de mesure de chaque PRO

Propriétés de mesure étudiées (Nbr de patientes poolées)	Type de comparaison ou type de traitement	Résultats résumés	Critères pour les bonnes propriétés de mesure (données poolées) (Terwee)	Risques de biais (Données poolées) (Selon COSMIN Checklist)	Niveau de preuve (selon Grades COSMIN)	Langues
FSFI						
Hypothèse [130,143,307,310,313,332–334]	Endométriose vs contrôle	<u>Endométriose du septum rectovaginal vs contrôle</u> : ES=-0,3, p=0,029 <u>Endométriose versus contrôle</u> : Différence significative pour score total et domaine douleur (ES=0,6) et fonction des études : domaines désir, excitation, lubrification, satisfaction, et orgasme	Suffisante	Non	Élevé	Italien, néerlandais, allemand, autrichien, portugais, chinois
	Traitement hormonal vs placebo ou versus traitement chirurgical	<u>Entre 2 macroprogestatifs (Dienogest et NETA)</u> : Pas de différence significative <u>Traitement médical (Dienogest) vs contrôle</u> : Différence significative (p=0,001) <u>Traitement hormonal continu vs discontinu</u> : Différence en faveur du continu , ES=3,57, p=0,001 <u>Traitement chirurgical vs traitement médical</u> : Chirurgie plus délétère significativement ES=-0,47	Suffisante	Sérieux	Modéré	Italien
Sensibilité au changement [196,306,310,312,313,322–326,328,330,335–337]	Traitement chirurgical ou mixte	<u>A 12 mois</u> Évolution pas toujours significative en fonction des études <u>Endométriose profonde et technique chirurgicale du nerf sparing</u> : Amélioration significative du score total et des domaines : désir, satisfaction, douleur, excitation et orgasme pas d'amélioration du domaine lubrification	Suffisante	Non	Elevé	Italien, allemand, autrichien

	Traitement hormonal	<u>A 6 mois ou à 12 mois</u> <u>Traitement progestatif ou grossesse :</u> amélioration du score total : ES allant de 0,4 à 5,4 Amélioration des domaines : désir (ES= 0,82 à 1,23), satisfaction (ES=0,46 à 1), excitation (ES= 0,45 à 1,36), lubrification (ES= 0,83), orgasme (ES= 0,71 à 1,64), dyspareunie (ES= 0,9 à 2,46)	Suffisante	Non	Elevé	Italien, Portugais, Américain
Fiabilité [332]		Test de corrélation intraclasse : 0,98	Suffisante	Non	Modéré	Portugais
SAQ (Sexual Activity Questionnaire)						
Hypothèse [195,303]	Corrélation avec les échelles de qualité de vie Chirurgie avec résection des lésions endométriose immédiate ou retardée	Bonne corrélation avec score qualité de vie: EHP5 et EQ5D Non significatif quand comparaison prise en charge immédiate ou retardée	Suffisante	Non	Elevé	Français Anglais
Sensibilité au changement [180,194,195,199,303,318,329]	Traitement chirurgical ou médical	Score total ES =0,3, domaine plaisir (ES=0,9 à 1,2), domaine habitude (ES= 0,4 (NS) à 1,1, (S)), domaine inconfort (ES= -0,79 à -1,06 (S))	Suffisante	Non	Elevé	Français
	Traitement chirurgical ou médical	MCID= 2,2				
Validité de structure [303]	Traitement chirurgical ou médical	Score unidimensionnel	Suffisante	Non	Élevé	Français
Consistance interne [303]	Traitement chirurgical ou médical	Cronbach alpha=0,78 95% CI 0,74-0,81	Suffisante	Non	Élevé	Français
FSDS						
Hypothèse [307,313]	Endométriose vs contrôle	Dyspareunie non associée à plus de détresse sexuelle dans endométriose	Insuffisante	Extrêmement sérieux	Insuffisante	Italien
	Traitement hormonal	<u>Traitement continu vs tt séquentiel :</u> Amélioration significative du score en cas de traitement continu ES=-2,4 <u>Dienogest vs contrôle :</u> ES=- 4,9, p=0,001	Suffisante	Sérieux	Modéré	Italien
Sensibilité au changement [196,307,312,313]	Traitement hormonal	<u>Dienogest traitement continu versus séquentiel:</u> ES de - 2,25 à -5,4, p=0,001	Suffisante	Non	Élevé	Italien
	Traitement chirurgical	<u>Endométriose profonde</u> Amélioration significative post op	Insuffisante	Très sérieux	Très bas	Italien

		Endométriose péritonéale+vaginale Pas de changement				
Female Sexual Quotient (FSQ)						
Hypothèse [126]	Endométriose vs contrôle	Amélioration significative pour score total et items désir, excitation, douleur et orgasme	Suffisante	Elevé	Non	Italien
DSFI						
Hypothèse [57,148,321]	Type endométriose et traitement chirurgical	<u>Comparaison atteinte US vs contrôle (sans endométriose) :</u> significatif dans tous les domaines suivants: Relaxation après les rapports sexuels (ES= 0,67), orgasme satisfaisant (ES= 1,10), bonne communication avec le partenaire sur le sexe (ES= 0,82), intensité douleur (ES=-0,79) ,baisse intensité orgasme du fait douleur (ES=-1), fréquence de rapports sexuels derniers 3 mois (ES=0,57), interruption RS pour douleur (ES=- 0,58) <u>Comparaison chirurgie de l'endométriose avec atteinte US versus pas d'atteinte US :</u> En l'absence d'atteinte US, pas de bénéfice de la chirurgie pour variété sexuelle, communication avec le partenaire, et interruption rapport sexuel pour douleur	Suffisante	Non	Élevé	Italien
Sensibilité au changement [148,321]	Traitement chirurgical ou mixte	<u>Endométriose avec atteinte US:</u> Significatifs pour les items suivants : pas de satisfaction avec la fréquence sexuelle (ES=-1,2), relaxation après le sexe (ES=1,4 à 1,6), pas assez de variété sexuelle (ES=- 0,6), pas de durée sexuelle suffisante (ES= -0,8 à -1,2), orgasme (ES= 1,7 à 2,1), communication avec le partenaire (ES=0,45), fréquence sexuelle (ES= 1,3 à 1,4), douleur sexuelle (ES= -1,1 à -1,7), relaxation durant le sexe (ES=-0,8 à 0,9) ; Non significatif pour : satisfaction avec le partenaire et libido	Suffisante	Sérieux	Modéré	Italien
GSSI (Global Satisfaction Index)						

Sensibilité au changement [57,148]	Traitement chirurgical	A 6 mois, non significatif Sans atteinte US : ES=0,7 Avec atteinte US : ES=1,2	Suffisante	Très sérieux	Modéré	Italien
BISF-W						
Hypothèse [317]	Traitement chirurgical comparé à population générale	Non Significatifs Désir (D1), Excitation(D2), Fréquence activité (D3), Réceptivité (D4), orgasme (D5), satisfaction relationnelle (D6), problème médicaux vie quotidienne affectant sexualité (D7)	Suffisante	Extrêmement sérieux	Très bas	Français
Sensibilité au changement [317]	Traitement chirurgical ou mixte	Significatifs avec ES de 0,57 à 0,72 pour domaines excitation (D2), fréquence activité (D3), orgasme (D5), Non Significatif : désir (D1), réceptivité (D4), satisfaction relationnelle (D6), problèmes médicaux affectant la sexualité (D7) Score composite ES 1,73	Suffisante	Extrêmement sérieux	Très bas	Français
EHP30 relation sexuelle						
Sensibilité au changement [331]	Traitement hormonal	ES= -0,71, p=0,0001	Suffisante	Non	Elevé	Anglais
GRISS						
Hypothèse [40]	Endométriose vs contrôle	<u>Comparaison douleur chronique (avec ou sans endométriose) vs contrôle</u> : Significatif pour domaines fréquence relation, satisfaction sexuelle, aversion sexuelle, manque d'expression de sensualité, vaginisme, Non significatif : communication sexuelle, anorgasmie GRISS total	Suffisante	Sérieux	Modéré	Portugais
ISS (Index of sexual satisfaction)						
Hypothèse [319]	Traitement hormonal	<u>Comparaison de 2 traitements</u> : Différence non significative	Suffisante	Extrêmement sérieux	Très bas	Anglais
Sensibilité au changement [319]	Traitement hormonal	A 24 mois significatif pour agoniste GnRH	Suffisante	Très sérieux	Très bas	Anglais
KFSP (Kurzfragebogen Sexualität und Partnerschaft)						
Hypothèse [282]	Traitement chirurgical	<u>Endométriose avec ou sans chirurgie intestinale versus</u>	Suffisante	Très sérieux	Basse qualité	Allemand

		<u>contrôle en préopératoire:</u> Significatif pour les items : intérêt sexuel (ES: - 0,85 ; -0,88 , excitation sexuelle (ES= -0,78; -0,73), orgasme (ES= -0,67; -0,57), lubrification (ES=-0,54; -0,43), satisfaction sexuelle (ES=-0,80; -0,8) Score total (ES= -0,8; -0,73)				
Sensibilité au changement [282]	Traitement chirurgical	<u>Chirurgie pour Endométriose sans chirurgie intestinale :</u> Significatifs pour 5 items intérêt sexuel (ES: - 0,45), excitation sexuelle (ES= -0,51), orgasme (ES= -0,44), lubrification (ES=-0,36), satisfaction sexuelle (ES=-0,46), Score total : ES= - 0,5	Suffisante	Très sérieux	Basse qualité	Allemand
McCoy Female Sexuality Questionnaire						
Sensibilité au changement [39,191]	Traitement chirurgical	<u>A 12 mois:</u> Significatif pour amélioration satisfaction sexuelle (ES= 0,2 à 0,56) Non significatif pour Problèmes sexuels et satisfaction avec le partenaire	Suffisante	Sérieux	Très bas	Suédois
PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire)						
Hypothèse [327]	Traitement chirurgical	Non significatif	Insuffisante	Très sérieux	Très bas	Anglais
Sensibilité au changement [327]	Traitement chirurgical	Non significatif	Insuffisante	Très sérieux	Très bas	Anglais
Revised Sabbatsberg Sexual Rating Scale						
Hypothèse [129,164,265]	Traitement hormonal	ES= 0,1 Non significatif	Insuffisante	Sérieux	Basse qualité	Italien
	Traitement chirurgical	Non Significatif entre 2 techniques chirurgicales ES=-0,1	Insuffisante	Sérieux	Modéré	Italien
	Endométriose rectovaginale vs contrôle	Significatif pour intérêt sexuel, activité sexuelle, satisfaction sexuelle, plaisir sexuel et habilité à atteindre l'orgasme. Non significatif pour Importance du sexe	Suffisante	Non	Élevé	Italien
Sensibilité au changement [164,265,266]	Traitement chirurgical	ES=0,4 à 0,5 voir 14,5 (15 patientes) p<0,05	Insuffisante	Non	Élevé	Italien
	Traitement hormonal	Non significatif ES=0,18 à 0,32	Suffisante	Sérieux	Basse qualité	Italien
SHOW-Q (Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire)						
Hypothèse [38,131,144,311]	Traitement chirurgical vs	<u>Patientes opérées sont comparables</u>	Suffisante	Non	Élevé	Italien

	Femmes en bonne santé	<u>avec femmes en bonne santé pour</u> satisfaction, désir et interférence avec problèmes pelviens mais pas pour orgasme				
	Comparaison à échelle de qualité de vie	Corrélation 0,32 avec échelle qualité de vie SF36				
	Chirurgie segmentaire vs chirurgie nodulaire	Non significatif				
Sensibilité au changement [38,311]	Traitement chirurgical avec traitement hormonal +/- pilule Oestro-progestative	Significatif satisfaction (ES=2,55), orgasme (ES= 0,4), désir (ES= 1,8), interférence avec problème pelvien (ES= -5,5), discordance pour orgasme non significatif dans les autres études	Suffisante	Non	Élevé	Italien
SSFS (short sexual functioning scale)						
Hypothèse [192]	Traitement chirurgical avec résection digestive vs sans	Significatif en terme d'orgasme (moins de problème d'orgasme en cas de traitement chirurgical avec résection intestinale)	Insuffisante	Non	Élevé	Belgique
Sensibilité au changement [192]	Traitement chirurgical avec résection endométriose digestive	Significatif pour douleur et problème d'orgasme Non significatif pour désir et excitation	Insuffisante	Non	Élevé	Belgique
SVQ (Vaginal Changes Questionnaire)						
Sensibilité au changement [286]	Traitement chirurgical	Amélioration significative Satisfaction sexuelle, Désir sexuel avec contact physique proche, Intérêt sexuel et fréquence sexuelle, diminution des problèmes de lubrification, et de la dyspareunie et saignement durant les rapports sexuels, amélioration de l'habilité à avoir des rapports sexuels, atteindre orgasme et se relaxer après le rapport sexuel.	Suffisante	Non	Élevé	Danois
SSCS (Sexual Self-Consciousness Scale)						
Hypothèse [143]	Endométriose versus contrôle	Différence non significative	Suffisante	Non	Élevé	Néerlandais

Abréviations

MCID : différence minimale cliniquement importante

RS : Rapports sexuels

US: Ligaments utéro-sacrés

vs : *versus*

Sensibilité au changement : Prétraitement versus post traitement (préopératoire versus postopératoire)

VI.3 Discussion

Cette revue systématique a permis d'identifier 18 PRO évaluant la fonction sexuelle des patientes souffrant d'endométriose et la qualité de leurs propriétés de mesure. Les propriétés de mesure les plus utilisées de ces PRO étaient « hypothèse » et « sensibilité au changement ». De façon intéressante, les 2 questionnaires les plus utilisés (FSFI et SAQ) étaient ceux qui présentaient les meilleures qualités de propriété de mesure. Le FSFI apparaît plus performant dans l'évaluation du traitement médical en termes de sensibilité au changement (avant/après traitement). A l'opposé, le SAQ est plus performant dans l'évaluation du traitement chirurgical également lorsqu'on s'intéresse à la sensibilité au changement. Le SHOW-Q présente également de bonnes propriétés de mesure pour hypothèse et sensibilité au changement bien que son utilisation soit moins fréquente.

Parmi les 161 articles évaluant des critères de jugement sexuels, 109 ont été exclus car seul la dyspareunie était évaluée. Ceci souligne la difficulté d'évaluation de la fonction sexuelle dans sa globalité qui a eu pour conséquence l'utilisation large de ce critère de jugement plus simple à évaluer. La dyspareunie, bien qu'étant un paramètre important dans l'évaluation de la douleur dans l'endométriose, ne rentre pas dans la définition d'un questionnaire sexuel. En effet, un questionnaire sexuel doit prendre en compte la fonction sexuelle dans son ensemble et ne doit pas se limiter à l'évaluation isolée de la douleur lors de la pénétration. La détérioration de la fonction sexuelle peut être influencée par plusieurs facteurs comprenant la durée de la relation de la femme avec son partenaire, l'âge de la patiente, les variations hormonales, les problèmes de santé physique, la psychologie, l'utilisation de médicaments, et les nombreux facteurs de stress psychosociaux. Nous avons donc besoin de questionnaires performant d'où l'importance de ce travail d'évaluation des qualités des PRO.

Le FSFI est le questionnaire le plus largement utilisé pour l'évaluation de la fonction sexuelle. Deux raisons principales peuvent expliquer son succès : il est simple d'utilisation (19 items,

temps de réponse d'environ 15-20 minutes cf Chapitre III.5) et le score qui en découle permet de catégoriser les patientes (dysfonction sexuelle oui/non) grâce à un *cut-off* défini [338]. Néanmoins il est important de remarquer que le FSFI a été développé pour des patientes ayant un partenaire et sexuellement actives. Ainsi un score bas de FSFI peut être soit lié à l'absence de partenaire sexuel soit à l'absence de rapport sexuel en raison de dyspareunie associée à l'endométriose.

Le SAQ est également simple d'utilisation (10 items, temps de réponse d'environ 5-10 minutes cf Chapitre III.5) mais ne présente pas cet inconvénient puisque la raison de l'inactivité sexuelle est captée par les questions posées dans la partie 2 du questionnaire. Ainsi le score issu de ce questionnaire n'est mesuré que chez les patientes ayant une activité sexuelle. Par ailleurs le SAQ présente comme avantage d'avoir une MCID (différence minimale cliniquement importante) bien définie (de 2,2). C'est également le seul questionnaire sexuel validé dans une population de femmes souffrant d'endométriose.

Alors que les scores FSFI et FSDS présentent un *cut-off* pour définir la dysfonction sexuelle et le SAQ une MCID, les autres questionnaires ne permettent pas de distinguer 2 groupes de patientes. Les questionnaires MFSQ et SHOW-Q n'évaluent que partiellement cette donnée en incluant la satisfaction des patientes qui peut être considérée comme une mesure alternative de la pertinence clinique.

A notre connaissance, cette étude est la première revue systématique dans le domaine de l'endométriose analysant les PRO de la fonction sexuelle et leurs propriétés de mesure en se basant sur des critères stricts du COSMIN. L'utilisation de la checklist COSMIN nous a permis d'évaluer rigoureusement les qualités et les défauts des différents PRO utilisés dans la littérature grâce à l'analyse précise de leurs propriétés de mesure. L'utilisation du COSMIN est complexe mais permet cette évaluation précise. Par ailleurs nous avons inclus des articles publiés sur une

longue période (20 ans) ce qui nous a permis de prendre en compte la période où les questionnaires sexuels ont commencé à être utilisés (début des années 2000).

L'identification des articles d'intérêt n'a été réalisée qu'avec la base de données *Pubmed*. Néanmoins, une recherche manuelle supplémentaire a été faite à partir des listes de référence des articles inclus. Un seul article a été rattrapé par cette méthode. Par ailleurs, *Pubmed* répertorie l'immense majorité des articles acceptés et publiés dans le domaine de l'endométriose.

Cette revue systématique permettra d'aider les investigateurs des futures recherches sur le choix du ou des questionnaire(s) sexuel(s) à utiliser en fonction de la question de recherche posée. Un certain nombre de questionnaires ne présentent pas les qualités requises pour leur utilisation large en recherche clinique dans le domaine de l'endométriose. Trois questionnaires semblent toutefois se distinguer par leurs qualités : le FSFI, le SAQ et le SHOW-Q. Seul le SAQ présente l'avantage d'une MCID (différence minimale cliniquement importante) définie dans la population de patiente souffrant d'endométriose. Il serait souhaitable de définir également la MCID pour le FSFI et le SHOW-Q. Enfin, le développement d'un nouveau questionnaire spécifique de la fonction sexuelle des patientes souffrant d'endométriose pourra prendre en compte les qualités et les défauts de chaque questionnaire existant. Cette étude fournit un aperçu de toutes les propriétés de mesure étudiées par PRO sexuel dans le cadre d'une population de patientes présentant une endométriose.

VII. Validation du Sexual Activity Questionnaire

L'article se rapportant à cette partie a été publié dans la revue Human reproduction.

Validation of the Sexual Activity Questionnaire in women with endometriosis

A. Oppenheimer, P. Panel, A. Rouquette, J. du Cheyron, X. Deffieux, and A. Fauconnier

Comme mentionné précédemment, le traitement hormonal comme la chirurgie pelvienne ont un retentissement sur la fonction sexuelle. Ce retentissement a été peu étudié dans la littérature (cf chapitre VI), du fait d'un manque de questionnaires sexuels répondant à des critères scientifiques de qualité. L'évaluation de la sexualité féminine doit recourir à des questionnaires de qualité de vie sexuelle avec des critères scientifiques précis pour permettre des comparaisons de résultats. Ces questionnaires doivent donc être standardisés, valides et fiables. Il faut éviter l'adaptation personnelle de questionnaires de référence existants et éviter de se limiter à des fragments de ces questionnaires. Nous nous sommes donc intéressés au *Sexual Activity Questionnaire* (SAQ) pour les raisons citées dans le chapitre IV-Projet de recherche.

VII.1 Hypothèses et objectifs

Le questionnaire SAQ, bien que déjà utilisé dans les essais randomisés, n'a jamais fait l'objet d'une étude de sa qualité psychométrique spécifiquement chez les patientes atteintes d'endométriose.

Les objectifs de cette étude étaient donc :

- 1) la validation psychométrique de la version française du questionnaire SAQ dans une population de femmes traitées pour endométriose symptomatique: structure interne et validité de construit
- 2) d'étudier la sensibilité au changement de ce questionnaire SAQ
- 3) de déterminer la différence minimale cliniquement importante (MCID) de ce questionnaire SAQ dans cette population spécifique.

VII.2 Matériels et Méthodes

VII.2.1 Données

Les données proviennent d'une étude observationnelle prospective française ENDOQUAL [183] bi centrique (Centre Hospitalier de Versailles et Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain) entre 1er janvier 2012 et 31 décembre 2014 (cf Chapitre V).

Le SAQ précédemment décrit (cf Chapitre III.5-Evaluation de la fonction sexuelle et Chapitre IV-Projet de recherches) est un auto-questionnaire étudiant la fonction sexuelle des patientes par 13 questions (partie VI de l'auto-questionnaire 1 et 2 (Annexes III et IV)).

Pour nos analyses, nous avons inclus toutes les patientes sexuellement actives et ayant complété plus de 50% du SAQ. Ce seuil de 50% avait déjà été utilisé [182] dans la quotation d'autres questionnaires de qualité de vie chez les femmes atteintes d'endométriose.

VII.2.2 Stratégies d'analyse

VII.2.2.1 Analyse descriptive

Une analyse descriptive a été réalisée sur notre population d'étude et sur la qualité des items du SAQ (avec évaluation des données manquantes (si supérieur à 20% alors il s'agit d'un item mal compris) et recherche d'un effet plancher ou plafond (si plus de 95% de réponses de même modalité minimale ou maximale, alors l'item est insuffisamment informatif).

VII.2.2.2 Analyse de la structure dimensionnelle du questionnaire SAQ - Validité de structure

Dans un second temps, un diagramme des valeurs propres (*Scree plot*) a été réalisé afin de définir la structure interne de l'instrument.

VII.2.2.3 Cohérence interne

Les propriétés psychométriques du SAQ ont été ensuite évaluées. La cohérence interne a été

évaluée grâce au coefficient *alpha* de Cronbach. La cohérence interne était considérée comme acceptable si le coefficient *alpha* de Cronbach était $>0,7$ (50).

VII.2.2.4 Calcul des scores

- Score SAQ

Après avoir évalué la qualité des items et défini la dimension de l'instrument, le score SAQ a pu être calculé à partir du SAQ-F (3^e partie du questionnaire). Comme recommandé dans l'étude princeps de Thirlaway [289] nous avons planifié de calculer ce score en additionnant simplement la valeur des 10 items individuellement. Les réponses étant qualitatives ordonnées [223], nous les avons codées de 0 pour « pas du tout » à 3 pour « beaucoup » pour les questions 4, 5, 7 et 10; et les cotations ont été inversées à savoir de 0 pour « beaucoup » à 3 pour « pas du tout » pour les questions 6 (Fatigue), 8 (Sécheresse vaginale) et 9 (douleur durant la pénétration) (Annexe III-Partie VI). Pour la question 11, nous avons codé 0 pour “jamais” et 3 pour “5 fois ou plus”. Pour la question 12, nous avons codé 0 pour “Moins élevée que d’habitude”, 3 pour “Bien plus élevée que d’habitude”. Pour la question 13, nous avons codé 0 pour “Pas du tout satisfaite”, 3 pour “Très satisfaite”. Ainsi, 0 correspondait à l'activité sexuelle la plus faible et 3 à la plus haute qualité sexuelle.

Il faut noter que l'étude princeps n'avait pas donné d'instructions sur la gestion des données manquantes. Nous avons choisi de calculer un score total en utilisant un score moyen basé sur les éléments complétés par l'individu en vue de minimiser la perte d'informations. En cas de données manquantes, elles n'avaient pas d'influence car une moyenne du score était calculée avec les autres items. Si le questionnaire comportait moins de 50% de réponses aux questions soit moins de 5 réponses, le score n'était pas calculé et la patiente n'était pas incluse dans les analyses statistiques. Cependant, nous avons effectué également une analyse de sensibilité avec une analyse de cas avec réponses complètes (c'est à dire n'incluant que les patientes qui ont répondu aux 10 items du SAQ-F).

Le score total du SAQ s'échelonnait de 0 (pire état de santé sexuel) à 30 (meilleur état de santé sexuel).

- Score de l'EHP5

Le score de l'EHP-5 était calculé selon le manuel de l'EHP-5 édité par Jones et coll [251]. Les réponses étant qualitatives, nous les avons codées de 0 pour « jamais » à 4 pour « toujours ».

Le score final était obtenu ainsi :

$$\frac{\text{moyenne des réponses}}{\text{score maximal possible par item (=4)}} \times 100$$

Le score final était compris entre 0 « meilleur état de santé » et 100 « pire état de santé ».

Les réponses manquantes étaient sans effet car nous utilisions uniquement les questions auxquelles la patiente avait répondu pour calculer la note moyenne, cependant le score n'était pas calculé si les patientes avaient répondu à moins de 50% des questions (soit 6 questions minimum).

- Index agrégé et EVA de l'EQ-5D

Les réponses de l'EQ-5D permettent de définir $3^5 = 243$ « états de santé », combinaison de chacun des 3 niveaux de réponses aux 5 questions. Le score final correspondant à l'état de santé de la patiente est appelé « index agrégé » et est calculé à partir d'une technique de *Time Trade Off*, adapté en français par l'équipe de Chevalier [240]. Le score a été calculé à l'aide du logiciel SPSS. L'index agrégé est une valeur continue comprise entre -0,59 correspondant au « pire état de santé » jusqu'à 1 considéré comme le « meilleur état de santé ». L'index agrégé ne pouvait être calculé que chez les patientes ayant répondu à l'ensemble des 5 questions de l'EQ-5D.

L'EVA de l'EQ-5D était cotée sur une échelle allant de 0 « pire état » à 100 « meilleur état ».

Les deux parties de l'EQ-5D s'interprétaient de manière séparée.

VII.2.2.5 Relation entre le score SAQ et son environnement- Validité de construit

Nous avons évalué la validité de construit selon les définitions du COSMIN: « dans quelle mesure, le ou les scores issus d'un questionnaire donné sont compatibles avec les hypothèses (par exemple les relations avec des scores issus d'autres instruments ou les différences entre différents groupes concernés par la mesure) qui présupposent que l'instrument constitue une mesure valide de ce qu'il est prévu pour mesurer ».

Les hypothèses préétablies, énumérées dans le Tableau 8, ont été définies dans l'objectif de fournir des mesures valides des résultats des thérapeutiques et de permettre l'aide à la décision. La validité convergente et divergente a été évaluée par des corrélations de Pearson pour estimer la relation entre le score SAQ et les différentes autres mesures quantitatives connues, par des ANOVA pour la relation entre le score SAQ et les variables qualitatives à plus de 2 classes, par des t-test pour la relation entre le score SAQ et les variables qualitatives binaires.

La taille d'effet (« *effect size* ») a été calculée comme la différence standardisée d de Cohen [339] pour toutes les variables influençant le score SAQ de façon significative. « d » est définie comme la différence entre la moyenne des scores après traitement moins la moyenne des scores avant traitement, divisée par l'écart-type commun (poolé), l'écart type commun étant la racine carrée des écarts moyens. Une taille d'effet positive indiquait que la variable était associée avec une augmentation du score SAQ, c'est-à-dire une amélioration de la qualité de vie sexuelle.

Une taille d'effet autour de 0,2 était considérée comme petit, autour de 0,5 comme modérée et de 0,8 ou plus comme un effet important [340]. Pour une variable donnée, si l'intervalle de confiance ne comprenait pas 0, la variable était considérée comme affectant le score SAQ de façon significative avec un $p < 0,05$.

Pour les variables continues, le seuil pour définir les groupes était le score médian des échelles de qualité de vie (EH-P5 et EQ-5D) et 7 sur l'échelle EVA (correspondant à une douleur intense) pour les douleurs pelviennes et la dyspareunie.

Tableau 8. Hypothèses préétablies

Hypothèses relation score SAQ et autres variables	Justificatif Références (Articles)	Relation	Sens de variation
Relation du score SAQ avec son environnement (Validité de construit)			
Age	Patientes jeunes	Pas de relation	
Infertilité	Smith 2015 [341]	Relation modérée	Si présence, altération de la fonction sexuelle
Douleur comme indication Principale de traitement de l'endométriose (EVA)	Degura 2012, mabrouk 2012 [342] [38]	Relation forte	La fonction sexuelle mesurée par le SAQ se dégrade avec l'augmentation de la douleur
Douleur pelvienne non menstruelle (EVA)		Relation	Si augmente, altération de la fonction sexuelle
Dyspareunie (EVA)	Ferrero 2007, Denny 2007 [320] [142]	Relation forte	Si augmente, altération de la fonction sexuelle
Période de la douleur lors rapports sexuels (au début, pendant tout le rapport sexuel, après le rapport sexuel)		Relation	Si douleur pendant tout le rapport sexuel, altération fonction sexuelle
Localisation douleur lors rapport sexuel (à l'intromission, ou en profondeur)	Ferrero 2005[57]	Relation	Si douleur en profondeur, altération qualité de vie sexuelle
Posture et douleur sexuelle - certaines positions seulement - toutes les positions - variable		Relation	Si toutes les positions, altération qualité de vie sexuelle
EH-P5	Montanari 2013 [131]	Relation	Si augmente, altération de la fonction sexuelle
EQ-5D	Montanari 2013 [131]	Relation	Si diminue, altération de la fonction sexuelle
Prise de progestatifs à T0	Malmborg 2016 [343]	Relation	Si oui, altération de la fonction sexuelle
Score AFS total/stade AFS	Vercellini 2007 [128] Fauconnier 2002 [33]	Relation	Si augmente, altération de la fonction sexuelle
Endométriose profonde antérieure ou postérieure	Chapron 2003 [344]	Relation	Si présence, altération de la fonction sexuelle
Comblement Douglas	Redwine 2001 [190]	Relation forte	Si le cas, altération de la fonction sexuelle
Sensibilité aux changements			
Traitement chirurgical	Garry 2000, Mabrouk 2012, Abbott 2003 [38,180,194]	Relation bonne	Amélioration de la fonction sexuelle
Hypothèse sur la sensibilité au changement- Patientes traitées quel que soit la thérapeutique médical ou chirurgical	Vercellini 2002[164] Garry 2000, Abbott 2004 [194,195]	Relation	Amélioration de la fonction sexuelle

Abbréviations : score AFS : score de l'American Fertility Society; EVA : Echelle visuelle analogique, EQ-5D : auto-questionnaire EuroQol 5D ; EH-P5 : auto-questionnaire Endometriosis Health Profile 5 ; T0 : temps à l'inclusion

Remarques : la relation entre le score SAQ et les variables quantitatives ont été évaluées par un test de corrélation de Pearson; la relation du score SAQ avec les variables qualitatives à plus de 2 classes par une ANOVA, et la relation du score SAQ avec les variables qualitatives binaires par un t-test.

VII.2.2.6 Étude de la sensibilité aux changements

La sensibilité aux changements a été évaluée à partir des données de suivi, par comparaison des scores du questionnaire SAQ à T0, état initial, et T1, état après traitement grâce au t-test pour données appariées.

Nous avons étudié la sensibilité au changement du questionnaire SAQ dans différents sous-groupes de patientes constitués selon des hypothèses préétablies du Tableau 8 ci-dessus :

- la population totale des patientes ayant reçu un traitement quel que soit son type
- la population avec traitement chirurgical
- la population avec traitement médical exclusif
- la population avec prise en charge pour atteinte intestinale

La sensibilité au changement a été estimée par la taille d'effet, calculée comme la différence standardisée d de Cohen [339,345]. L'intervalle de confiance à 95 % de d a été calculé et s'il ne contenait pas 0, l'effet était considéré comme significatif. Une taille d'effet positive indiquait un changement temporel (T1 versus T0) positif pour le score de l'échelle étudiée SAQ.

La sensibilité au changement du SAQ n'était pas connue. On considérait qu'une bonne taille d'effet était au moins supérieure à 0,7.

VII.3.2.7 Évaluation de la différence minimale cliniquement importante (MCID)

La MCID est la plus petite différence dans les scores de la mesure d'un instrument que les patients considèrent (ou ressentent) comme bénéfique ou nuisible et qui conduirait le clinicien à envisager un changement de traitement [346].

Il n'existe pas de méthodologie «de référence» pour estimer la MCID [347]. Nous avons donc utilisé une approche par méthodes multiples ou triangulation pour établir une MCID pour le score SAQ, incluant :

- une méthode basée sur l'*Anchor-based method* en utilisant comme ancre l'impression clinique globale de l'amélioration sexuelle (CGI-I) [348,349].

- une approche basée sur la distribution du score SAQ parmi les femmes ayant répondu au questionnaire SAQ à T0 et T1 [238]. Elle détermine l'ampleur de la modification nécessaire pour déterminer que la réponse au traitement est supérieure à celle liée au hasard.
- utilisation des courbes ROC pour examiner la sensibilité et la spécificité pour différents seuils lors de la comparaison des patientes qui se sont améliorées versus non (« persistant » et « pire ») entre les questionnaires SAQ à T0 et T1.

Le seuil final correspondant au point avec le meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité [350,351] montrant les patientes qui s'améliorent, a été évalué par la méthode Youden ou par la méthode ROC 0,1 [352,353].

Pour l'*Anchor-based method* [348], l'ancrage choisi était l'échelle de comparaison des symptômes sexuels par rapport à avant le traitement pour endométriose soit l'impression clinique globale de l'amélioration sexuelle (CGI-I) (question IX.9.4 partie IX du questionnaire AQ2 (Annexe IV)). En premier lieu, nous avons vérifié la corrélation entre le changement du score du questionnaire SAQ (entre T1 (après traitement) et T0 (avant)) et la réponse au CGI-I en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson. Une corrélation $\geq 0,30$ était attendue [354] pour pouvoir s'en servir comme ancrage. La MCID a été ensuite calculée comme le changement de score moyen de T0 à T1 dans le sous-groupe de patientes qui avaient répondu « améliorés » sur la comparaison avant/après traitement des symptômes sexuels.

La deuxième estimation de la MCID était basée sur une approche basée sur la distribution des femmes ayant répondu au questionnaire SAQ à T0 et T1 [238]. Elle consistait à mesurer le SEM (Erreur Standard de Mesure)[355] et la moitié de l'écart-type des scores de référence [356]). Le SEM décrit l'erreur associée à la mesure. Il est estimé par l'écart type de l'instrument multiplié par la racine d'un moins son coefficient de fiabilité ($SEM = ET \times \sqrt{1 - Cronbach\ alpha}$). L'approche basée sur la distribution donne un point de départ pour l'interprétation du changement en définissant le « Bruit » qui doit être dépassé pour interpréter le changement

comme cliniquement important ou pertinent.

La troisième façon d'estimer la MCID consistait à évaluer le *cut off* sur les courbes ROC, évaluant la performance de la classification en deux catégories de patientes («améliorée» versus «non améliorée» sur la base des différences individuelles du score SAQ (avant et après traitement)) [357]. Nous avons utilisé la réponse au CGI-I sexuel pour définir les patientes qui étaient améliorées versus celles qui ne l'étaient pas (non améliorée inclus « persistant » et « pire »). La courbe ROC a été construite en utilisant la différence du score SAQ avant et après le traitement. Ce point de coupure ou *cut off*, correspond à la différence du score SAQ discriminant le mieux les 2 catégories de patientes (améliorées par rapport à celles qui n'ont pas changé ou ont empiré), avec le meilleur équilibre entre sensibilité et spécificité [350,351] et est défini par la méthode Youden ou ROC 0.1.

L'évaluation de la sensibilité au changement et l'estimation de la MCID étaient basées sur la population de patientes ayant répondu au SAQ-F à T0 et T1.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R studio 1.0.153. Les « *effect size* » ont été calculés à l'aide d'une matrice Excel « *effectsizecalculator* ». Les tests ont été considérés significatifs quand $p < 0,05$.

VII.3 Principaux résultats

VII.3.1 Analyse descriptive

L'analyse finale a pu être réalisée sur un total de 261 patientes chez qui l'endométriose avait été confirmée par l'aspect clinique des lésions, l'histologie ou la radiologie, et chez qui le premier questionnaire dont le SAQ avait été complété avec plus de 50% de réponses (T0). Après le traitement médical ou chirurgical, parmi les 261 patientes, 132 étaient sexuellement actives et ont répondu au deuxième questionnaire (à T1) comprenant le SAQ avec moins de 50% de données manquantes (cf figure 12-Diagramme de flux).

Le diagramme de flux de l'étude est représenté sur la figure 14 qui suit. Les caractéristiques des patientes de l'étude, des patientes ayant répondu au deuxième questionnaire (à T1) n=136 et de celles n'ayant pas répondu à ce deuxième questionnaire n=131, les procédures thérapeutiques et les résultats chirurgicaux sont résumées dans le Tableau 9. Aucune différence significative n'était retrouvée entre ces deux populations, sauf pour les caractéristiques de l'endométriose profonde antérieure (moins de lésions de la vessie dans le groupe de patientes n'ayant pas complété le SAQ à T1).

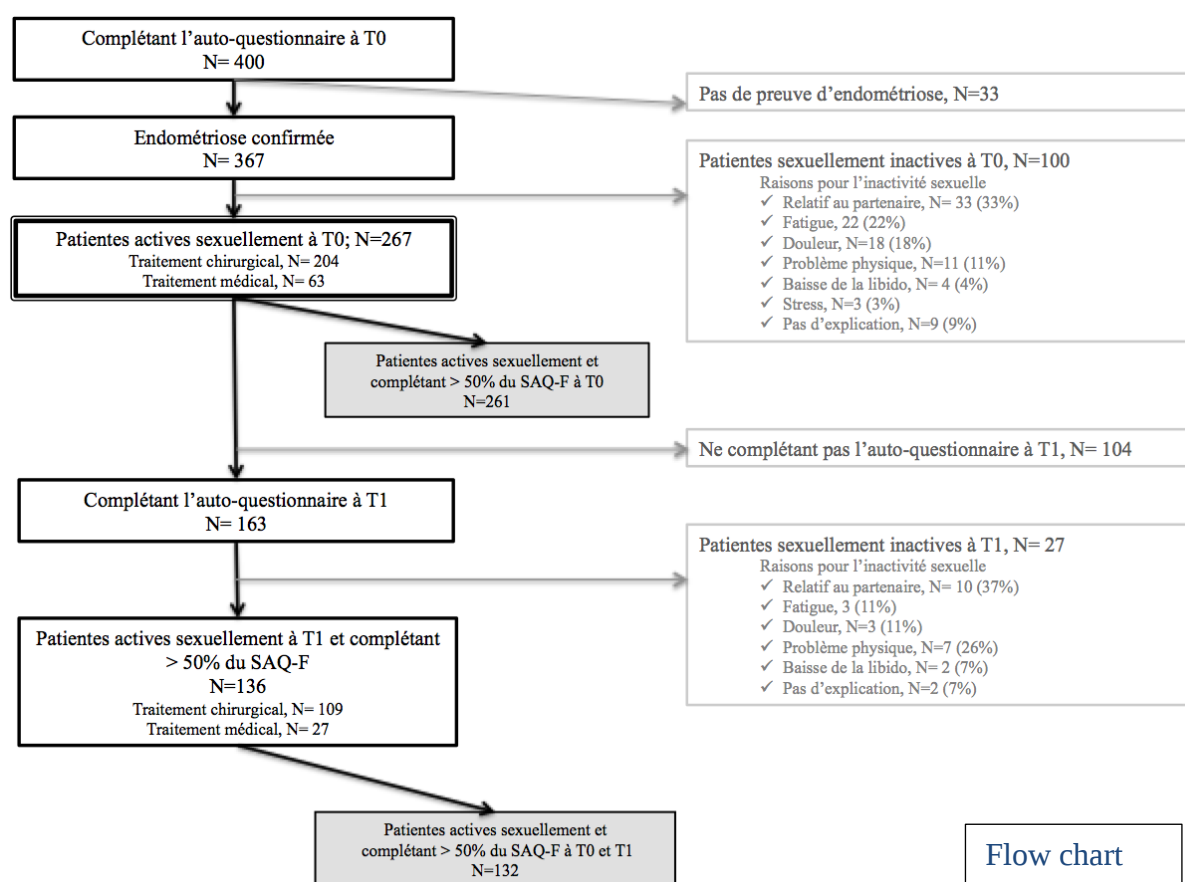


Figure 14. Diagramme de flux

Tableau 9. Caractéristiques des patientes sexuellement actives avec endométriose confirmée (N=267) et répondant ou non au SAQ.

	Toutes les patientes sexuellement actives N=267	Patientes qui ont complété le SAQ à T1 N=136	Patientes qui n'ont pas complété le SAQ à T1 N=131	p ^(a)
Centres. n (%)				
Poissy	105 (39,3)	48 (35,3)	57 (43,5)	0,169
Versailles	162 (60,7)	88 (64,7)	74 (56,5)	
Indication de prise en charge initiale pour l'endométriose. n (%)				
Douleur	192 (71,9)	96 (70,6)	96 (73,3)	0,752
Infertilité	54 (20,2)	28 (20,6)	26 (19,9)	
Saignement	3 (1,1)	1 (0,7)	2 (1,5)	
Autres ^(b)	18 (6,7)	11 (8,1)	7 (5,3)	
Age. années. moyenne (Ecart Type)	33,1 (6,5)	33,3 (6,2)	33,0 (6,7)	0,696
IMC. kg/m ² . moyenne (Ecart Type)	23,1 (4,4)	23,0 (4,1)	23,4 (4,8)	0,590
Parité. moyenne (Ecart Type)	0,5 (0,9)	0,5 (0,8)	0,6 (0,9)	0,437
Gestité. moyenne (Ecart Type)	0,8 (1,2)	0,8 (1,0)	0,9 (1,4)	0,367
Douleur principale (EVA). moyenne (Ecart Type)	6,1 (2,5)	5,9 (2,7)	6,2 (2,3)	0,349
Dyspareunie (EVA). moyenne (Ecart Type)	4,3 (2,9)	4,2 (2,8)	4,5 (2,9)	0,399
Traitement médical uniquement. n (%)	63 (23,6)	27 (19,9)	36 (27,5)	0,142
Traitement chirurgical. n (%)	204 (76,4)	109 (80,1)	95 (72,5)	
rAFS stage (Traitement chirurgical ^(c)). n (%)				
1	38 (18,6)	20 (18,3)	18 (18,9)	0,974
2	32 (15,7)	16 (14,7)	16 (16,8)	
3	55 (27,0)	30 (27,5)	25 (26,3)	
4	79 (38,7)	43 (39,5)	36 (37,9)	
Endométriose profonde antérieure ^(c) . n (%)				
A0 (pas d'atteinte antérieure profonde)	194 (72,7)	92 (67,6)	102 (77,9)	0,009
A1 (atteinte antérieure profonde sans atteinte du detrusor)	54 (20,2)	28 (20,6)	26 (19,8)	
A2 (atteinte detrusor)	19 (7,1)	16 (11,8)	3 (2,3)	
Endométriose profonde postérieure ^(d) . n (%)				
P0 (pas d'atteinte postérieure profonde)	14 (5,2)	7 (5,1)	7 (5,3)	0,956
P1 (atteinte utéro-sacrés ou torus)	108 (40,5)	57 (41,9)	51 (38,9)	
P2 (atteinte vaginale sans atteinte digestive)	21 (7,9)	11 (8,1)	10 (7,6)	
P3 (atteinte digestive)	124 (46,4)	61 (44,9)	63 (48,1)	

Abréviations : SAQ: Sexual Activity Questionnaire, IMC: Indice de masse corporelle, EVA: Échelle visuelle analogique; stade AFS: stade de American Fertility Society; rAFS : revised American Fertility Society

^(a) Test de Student pour variables quantitatives et Chi 2 test pour variables qualitatives (comparaison de patientes)

^(b) Kyste ovarien ; découverte d'endométriose sur l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique); problème urinaire; données manquantes

^(c) Pour 204 patientes avec traitement chirurgical dans l'ensemble de la population ; pour 109 patientes qui ont répondu au SAQ à T1 (12 mois après traitement) et 95 qui n'ont pas répondu

^(d) Classification de l'endométriose profonde en rapport avec la classification de Chapron (*Chapron et al* 2003).

L'analyse statistique descriptive et la distribution des scores des 10 items du SAQ sont données dans le Tableau 10. La proportion des données manquantes était inférieure ou égale à 5% pour tous les items du SAQ. Ceci traduisait une bonne compréhension des items et une bonne adaptation du questionnaire aux patientes étudiées. Par ailleurs, une bonne distribution des réponses étaient retrouvées pour chacun des items sans effet plancher ni plafond.

Tableau 10. Analyse descriptive des 10 items du SAQ-F (N=267 patientes)

Items	Moyenne (ET)	Réponse 0 n (%)	Réponse 1 n (%)	Réponse 2 n (%)	Réponse 3 n (%)	Asymétrie	Données manquantes n (%)
<i>Importance</i>	1,5 (0,9)	38 (14,2)	81 (30,3)	109 (40,8)	30 (11,2)	-0,2	9 (3,4)
<i>Plaisir</i>	2,1 (0,9)	17 (6,4)	48 (18,0)	98 (36,7)	98 (36,7)	-0,6	6 (2,3)
<i>Fatigue</i>	1,6 (1,0)	48 (18,0)	56 (21,0)	103 (38,6)	51 (19,1)	-0,.	9 (3,4)
<i>Désir sexuel</i>	1,9 (0,9)	14 (5,2)	64 (24,0)	106 (40,0)	77 (28,8)	-0,4	6 (2,3)
<i>Sécheresse vaginale</i>	1,8 (1,1)	50 (18,7)	41 (15,4)	70 (26,2)	99 (37,1)	-0,5	7 (2,6)
<i>Douleur</i>	1,4 (1,1)	74 (27,7)	51 (19,1)	86 (32,2)	50 (18,7)	-0,0	6 (2,3)
<i>Satisfaction sexuelle</i>	2,0 (1,0)	24 (9,0)	47 (17,6)	87 (32,6)	100 (37,5)	-0,6	9 (3,4)
<i>Fréquence</i>	2,1 (0,8)	6 (2,3)	63 (23,6)	99 (37,1)	93 (34,8)	-0,4	6 (2,3)
<i>Variation fréquence</i>	0,8 (0,8)	99 (37,1)	124 (46,4)	26 (9,7)	9 (3,4)	0,8	9 (3,4)
<i>Satisfaction de la fréquence</i>	1,6 (1,1)	59 (22,1)	49 (18,4)	91 (34,1)	54 (20,2)	-0,2	14 (5,2)

Réponse 0 = plus basse qualité de vie et réponse 3 = plus haute qualité de vie
ET: Écart type

VII.3.2 Analyse de la structure dimensionnelle du questionnaire SAQ - Validité de structure

A T0, les 10 items du SAQ étaient unidimensionnels selon le diagramme des valeurs propres (*Scree plot*) et après réalisation de 20 simulations numériques (*parallel analysis*) sur la figure 15, seule la première composante émerge nettement. Des résultats identiques ont été retrouvés pour les questionnaires à T1 (cf figure 16). Le SAQ ne mesure donc qu'un seul concept.

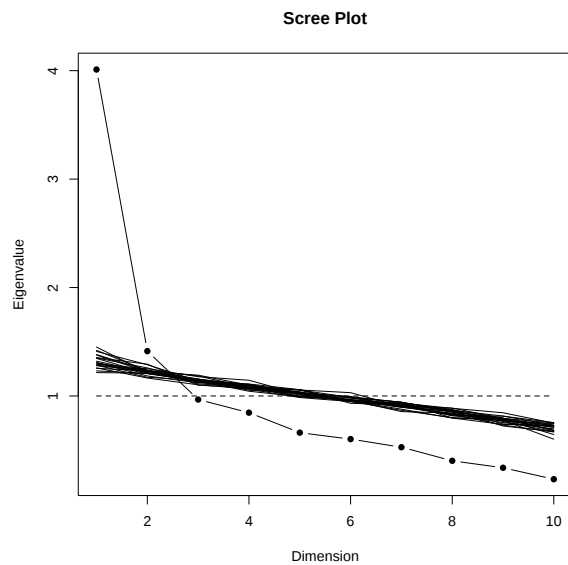


Figure 15. *Scree plot* des 10 items du SAQ avec 20 simulations numériques pour les patientes ayant répondu à AQ1 (T0, N=261)

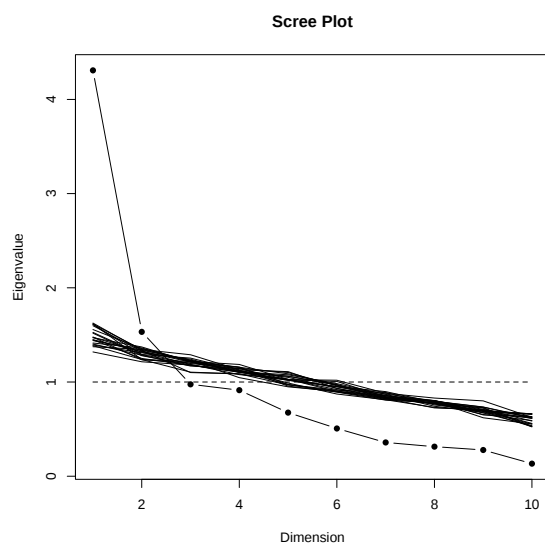


Figure 16. *Scree plot* des 10 items du SAQ avec 20 simulations numériques pour les patientes ayant répondu à AQ2 (T1, N=132)

VII.3.3 Cohérence interne

La cohérence interne du questionnaire SAQ évaluée par le coefficient *alpha* de Cronbach était bonne (Cronbach *alpha* = 0,78 avec un intervalle de confiance à 95% de 0,74 - 0,81). Ceci traduit une bonne homogénéité des items.

VII.3.4 Calcul des scores

La distribution du score SAQ (0-30) variait de 0 à 28 (moyenne= $16,8 \pm 5,7$).

VII.3.5 Relation entre le score SAQ et son environnement- Validité de construit

Pour établir la *validité de construit*, nous avons testé des hypothèses émises « à priori » (cf Tableau 8). Les résultats sont répertoriés dans les Tableaux 11 et 12, pour les hypothèses reposant sur des variables quantitatives et variables qualitatives respectivement.

Tableau 11. Relation entre le score SAQ et les variables numériques

Score SAQ	R	p*
Age	-0,03	0,613
Douleur comme principale indication de traitement De l'endométriose (EVA)	-0,11	0,082
Douleur pelvienne (EVA)	-0,23	0,001
Dyspareunie (EVA)	-0,36	<0,001
Score AFS	-0,02	0,752
EHP5	-0,34	<0,001
EQ5D	0,22	0,001

N=267 Patientes à T0. Corrélation de Pearson

SAQ: Sexual Activity Questionnaire, EVA: Échelle visuelle analogique, AFS: American Fertility Society, EHP5: Endometriosis Health Profile-5, EQ5D: EuroQoL Group 5D

p<0,05 ; * corrélation de Pearson

Le score SAQ et les variables douleur pelvienne non menstruelle (EVA), dyspareunie (EVA), EHP5 étaient certes significativement corrélés de façon négative mais ces corrélations étaient faibles (<0,5). Il en était de même pour la variable EQ5D dont la corrélation positive était également faible (<0,3).

Tableau 12. Relation entre les scores SAQ et les variables catégorielles

	N (Population à T0 N=267)	N (Population utilisée pour le calcul du score SAQ, N=261)	Moyenne score SAQ (ET)	p**
Indication principale pour le traitement de l'endométriose				
Douleur	192	186	16,1 (5,7)	0,001**
Infertilité	54	54	19,1 (5,4)	
Saignement	3	3	11,3 (0,6)	
Autres	18	18	18,8 (4,8)	
Localisation de la douleur lors des rapports sexuels*				
- Intromission uniquement				0,003**
- Pénétration profonde uniquement	11	11	19,2 (5,6)	
- Intromission et pénétration profonde	139	138	17,0 (5,3)	
- Mal précisée	42	38	13,9 (6,0)	
	26	26	15,0 (4,6)	
Stade rAFS (traitement chirurgical) #				
- stade 1	38	38	15,5 (6,0)	0,424**
- stade 2	32	31	16,0 (6,1)	
- stade 3	55	53	17,5 (5,0)	
- stade 4	79	76	16,3 (6,2)	
Endométriose profonde antérieure				
- A0 (pas d'atteinte antérieure profonde)	194	192	16,4 (5,6)	0,129**
- A1 (atteinte antérieure profonde sans atteinte du detrusor)	54	52	18,2 (5,7)	
- A2 (atteinte detrusor)	19	17	17,2 (6,5)	
Endométriose profonde postérieure				
- Non	14	14	17,0 (4,1)	0,451**
- Atteinte ligaments utéro-sacrés	108	106	16,5 (6,0)	
- Atteinte vaginale	21	21	15,4 (5,2)	
- Atteinte intestinale	124	120	17,3 (5,6)	
Comblement du Douglas (traitement chirurgical) #,£				
- Non	77	77	16,3 (5,8)	0,997**
- Partiel	51	48	16,4 (6,1)	
- Complet	72	69	16,4 (6,0)	

N=267 patientes à T0.

rAFS : American Fertility Society revised,

Tous les calculs (Colonnes "moyennes des scores SAQ (SD)" et "p") ont été effectués sur 261 patientes sexuellement actives et qui ont répondu à plus de 50% du SAQ-F.

p < 0,05

* Du fait des données manquantes le total peut être différent de 267 ou 261

** l'ANOVA a été utilisé entre le score SAQ et les variables qualitatives avec de nombreuses classes.

La population à T0 (N=267): patientes avec traitement chirurgical N=204 / Population utilisée pour le calcul du score SAQ (N=261): patientes avec traitement chirurgical N=198

£ Du fait des données manquantes le total peut être différent de 204 et 198

Il existait une relation significative entre le score SAQ et le motif de prise en charge initiale ainsi que la localisation de la douleur lors des rapports sexuels (avec des scores SAQ plus faibles pour l'association intromission et pénétration profonde).

La mesure de la taille d'effet de ces variables est résumée dans le Tableau 13.

Tableau 13. Validité de construit et sensibilité au changement du SAQ

	N	Valeur moyenne des scores SAQ score $\pm$ ET	p	Taille de l'effet	95% IC Taille d'effet
Groupes connus prédéfinis (N=261)					
Douleur comme principale indication du traitement de l'endométriose					
Oui	186	16,1 $\pm$ 5,7	0,001	0,5	0,2-0,8
Non	75	18,7 $\pm$ 5,4			
Douleur pelvienne (VAS) ^(a)					
>7	44	14,6 $\pm$ 5,9	0,028	0,4	0,0-0,7
$\leq$ 7	158	16,7 $\pm$ 5,6			
Dyspareunie (VAS) ^(a)					
>7	42	13,4 $\pm$ 5,3	<0,001	0,7	0,4-1,0
$\leq$ 7	200	17,3 $\pm$ 5,5			
Douleur à l'intromission ^(a)					
Oui	11	19,2 $\pm$ 5,6	0,073	0,6	-0,1-1,2
Non	202	16,2 $\pm$ 5,5			
EHP-5 ^{(b) (c)}					
<50	124	18,5 $\pm$ 5,0	<0,001	0,6	0,3-0,8
> or =50	131	15,4 $\pm$ 5,8			
EQ-5D ^(c)					
>0.79	127	17,8 $\pm$ 5,3	0,008	0,3	0,1-0,6
$\leq$ 0.79	112	15,8 $\pm$ 5,9			
Stade rAFS ^(d)					
III-IV	129	16,8 $\pm$ 5,8	0,243	0,2	-0,1-0,5
I-II	69	15,7 $\pm$ 6,0			
Endométriose antérieure profonde ^(e)					
Oui	69	18,0 $\pm$ 5,9	0,055	0,3	0,01-0,5
Non	192	16,4 $\pm$ 5,6			
Endométriose postérieure profonde avec atteinte intestinale ^(e)					
Oui	120	17,3 $\pm$ 5,6	0,183	0,2	-0,1-0,4
Non	141	16,4 $\pm$ 5,7			
Prise de progestatifs à T0					
Oui	80	15,0 $\pm$ 5,8	<0,001	0,5	0,2-0,8
Non	181	17,7 $\pm$ 5,5			
Sensibilité au changement (N = 132 qui répondent au SAQ à T1) ^(f)					
Toutes les patientes	132				
T0		17,0 $\pm$ 5,7	0,010	0,3	-0,1-0,6
T1		18,5 $\pm$ 6,0			
Patientes avec endométriose intestinale	59				
T0		17,7 $\pm$ 5,2	0,044	0,3	-0,2-0,9
T1		19,5 $\pm$ 5,4			
Patientes avec traitement chirurgical	105				

T0		16,5±5,9	0,010	0,3	-0,1-0,7
T1		18,4±6,2			
Patientes avec traitement médical	27				
T0		18,8±4,4	0,638	0,1	-0,7-0,9
T1		19,3±5,6			

Validité construit: N=261, patientes sexuellement actives et qui ont répondu à plus de 50% du SAF-F à T0

Sensibilité au changement: N=132, patientes sexuellement actives et qui ont répondu au SAQ-F (3è partie du SAQ correspondant au 10 items) à la première visite avant le traitement (T0) et 12 mois après le traitement (T1).

ET : Ecart Type ; EQ-5D: auto-questionnaire EuroQol 5D ; EHP-5: auto-questionnaire Endometriosis Health Profile 5

^(a) Nombre de patientes diffère des 261 car certaines patientes n'ont pas répondu aux questions concernant les douleurs de type dyspareunie, douleur pelvienne et douleur à l'intromission.

^(b) Pour l'EHP-5 les scores bas indiquent un meilleur état de santé

^(c) Nombre de patientes diffère de 261, car pas de réponse aux autres questionnaires tels que EQ-5D et EHP-5

^(d) Concernant les 198 patientes avec traitement chirurgical

^(e) Selon la classification de Chapron pour l'endométriose profonde [55] (*Chapron et al 2003*)

^(f) Valeur p obtenue avec le test de Student pour données appariées

Les variables « douleur comme motif principal de consultation » et « prise de progestatif par la patiente » influençaient le score SAQ de façon modérée (Taille d'effet à 0,5). Un score EHP5 inférieur à 50 augmentait le score SAQ également de façon modérée (Taille d'effet à 0,6). La dyspareunie cotée supérieure à 7 sur l'échelle de l'EVA diminuait le score SAQ de façon importante (Taille d'effet à 0,7).

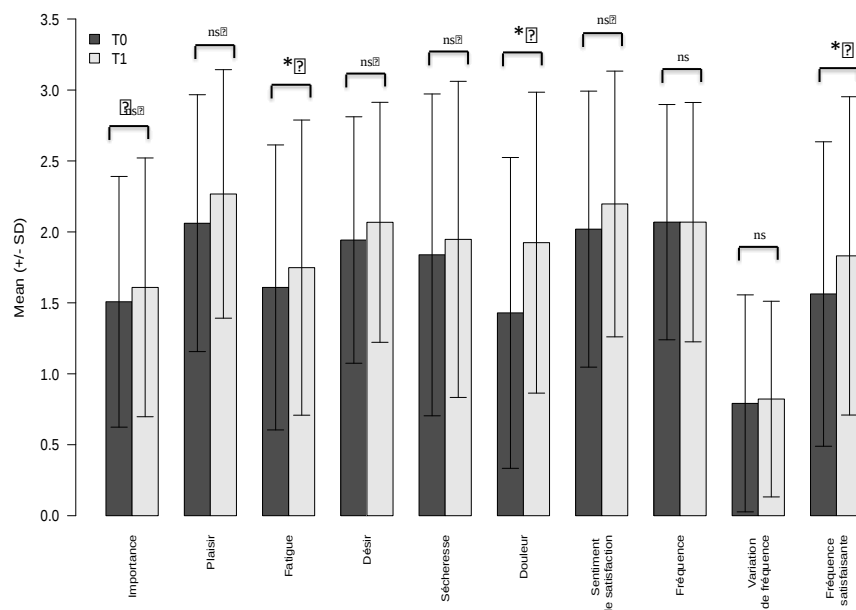
La validité de construit semble bonne car le score SAQ est influencé de façon comparable aux symptômes spécifiques sexuels (dyspareunie).

VII.3.6 Étude de la sensibilité aux changements

Comme déjà mentionné, les 132 patientes qui ont complété le SAQ-F à T0 et T1 représentent la population utilisée pour l'analyse de la sensibilité au changement et le calcul de la MCID.

Les scores SAQ augmentent significativement après traitement (Tableau 13).

La figure 17 représente le changement de T0 à T1 (en moyenne) des différents items du SAQ.



t test apparié

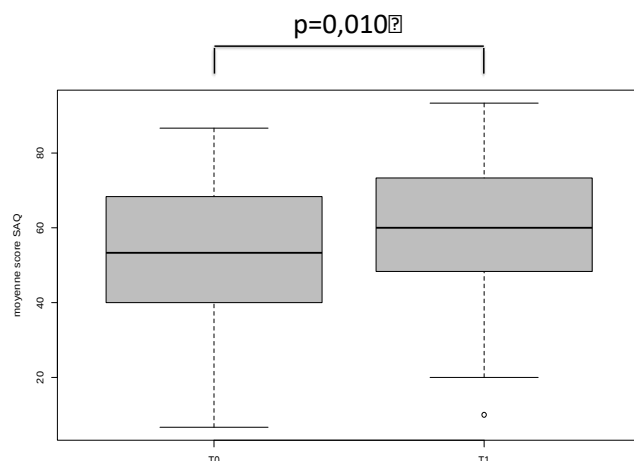
$p < 0,05$

ns : non significatif

Figure 17. Moyennes des réponses aux items du SAQ à T0 (avant traitement) et à T1 (après traitement)

La sensibilité au changement, pour les différents sous-groupes testés figure dans le Tableau 13 de sensibilité au changement du SAQ.

On note une amélioration du score SAQ après traitement pour endométriose (Tableau 13 et figure 18). Dans le sous-groupe des patientes avec traitement chirurgical, le score SAQ augmente significativement entre T0 et T1, ce qui n'est pas retrouvé dans le sous-groupe des patientes avec traitement médical uniquement (Tableau 13).



Remarque : p calculé par un t test apparié

Figure 18. Score SAQ avant (T0) et après traitement (T1) pour endométriose sur l'ensemble de la population T0 (N=261) et T1 (N=132)

VII.3.7 Évaluation de la différence minimale cliniquement importante (MCID)

La première méthode de calcul était l'approche de l'ancre.

Dans notre étude, l'évolution des scores SAQ entre T0 et T1 était significativement corrélée à la réponse au CGI-I sexuel (impression d'amélioration globale sexuelle (question 9.4 de la partie IX de l'auto-questionnaire 2 (Annexe IV) "vos symptômes sexuels actuels")) avec une corrélation $r = -0,3$ ($p=0,003$, $n = 47$) conduisant à l'utilisation du CGI-I sexuel comme point d'ancrage.

Par cette méthode la MCID était de 2,2 en ne considérant que les patientes ayant répondu « améliorés » (réponse 2 de la question 9.4 de la partie IX de l'auto-questionnaire 2 (Annexe IV) au CGI-I sexuel après traitement pour endométriose ($n=47$ patientes)).

Selon la 2^e méthode, approche basée sur la distribution, la MCID était de 3 lorsqu'elle était mesurée sur la moitié de l'écart type et de 2,6 lorsqu'elle était mesurée sur le SEM ($n=132$).

Pour la 3^e méthode, la courbe ROC avec la méthode Youden a trouvé une valeur de MCID de

4,0, qui classe correctement 75% des cas. La courbe ROC utilisant la méthode ROC 0,1 a trouvé une valeur MCID de 2,0 qui classe correctement 75% des cas ($n = 72$, les patientes ont été classées comme « améliorés » ou « persistants ou pire »).

VII.3.8 Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité avec analyse des cas avec réponse complète a confirmé la validité du SAQ ($n = 243$). Dans cette sous-population, le Cronbach *alpha* était bon = 0,78 (IC 95%: 0,74-0,81). L'analyse descriptive des 10 items du SAQ-F dans cette sous population ne retrouvait pas d'effet plancher ni plafond, tous les items du SAQ-F sont restés également unidimensionnels (analyse et diagramme non fournis).

La validité de construit a été attestée par une corrélation entre le score SAQ et EVA de la dyspareunie ($p < 0,001$), EHP5 ($p < 0,001$) et EQ5D ($p = 0,001$).

VII.4 Discussion

Cette étude prospective démontre la validité psychométrique du SAQ chez les patientes traitées pour endométriose. Dans cette population, le SAQ avait une structure unidimensionnelle et la cohérence interne était satisfaisante. Le score SAQ a également été jugé sensible au traitement et ce surtout pour le traitement chirurgical. Cette étude a permis de déterminer la MCID du score SAQ, qui sera utile pour de futurs essais cliniques utilisant ce score comme critère de jugement.

VII.4.1 Forces et faiblesses de l'étude

Notre base de données comprend des patientes avec des atteintes d'endométriose très diverses (atteintes profondes et superficielles). Le taux de réponses au SAQ était bonne (>70%) par rapport à d'autres études [293,358,359]. La distribution des réponses au SAQ était bonne. Cependant, seulement 51% des patients ayant répondu au SAQ à T0 ont complété le SAQ à T1. Il faut malgré tout noter que le taux de réponses est comparable à ceux d'autres études d'évaluation de questionnaires sexuels [360,361].

Bien que significatif, les tailles d'effets des scores SAQ des patientes traitées pour endométriose étaient faibles. Pour le sous-groupe des patientes recevant un traitement médical seul, la taille d'effet n'était pas significative. Ceci pourrait s'expliquer par l'utilisation de progestatif dans les deux sous-groupes (traitement médical et chirurgical), qui pourrait contribuer à une baisse de la libido, à une sécheresse vaginale et à un inconfort sexuel conduisant à un score SAQ globalement plus faible. Le manque de significativité dans le sous-groupe des patientes traitées uniquement médicalement pourrait être dû à un manque de puissance liée à un échantillon de petite taille. D'autres études devront être réalisées pour répondre à cette question.

Il existe une grande variation dans les différentes MCID estimées selon la méthode utilisée. Il est important de souligner qu'il n'existe actuellement aucune technique de référence pour estimer la MCID [347]. L'évaluation d'un point seuil sur les courbes ROC par les méthodes Youden et ROC 0.1 semble invalide dans ce cas puisque nous avons observé un grand écart de mesure entre ces deux méthodes (4 avec Youden et 2 avec ROC 0,1).

Comme déjà rapporté dans d'autres articles, la méthode de l'ancre semble la plus pertinente pour déterminer la MCID [354]. Nous recommandons donc d'utiliser 2,2 pour la MCID du SAQ dans les futures études avec des patientes présentant des lésions d'endométriose.

Dans une analyse complémentaire non pré-spécifiée, nous avons constaté que les femmes qui n'avaient pas été incluses dans l'étude, parce qu'elles n'étaient pas sexuellement actives (et

n'avaient pas rempli le questionnaire SAQ-F) ($n = 100$), avaient significativement plus de douleurs pelviennes et de dyspareunie (une analyse complémentaire est fournie dans le Supplementary Table SI de l'article Human Reprod (Annexe I)). Cela peut conduire à une surestimation du score SAQ dans cette étude (et une sous estimation de la dysfonction sexuelle). Pour évaluer si la gravité de la dyspareunie avait un impact sur la valeur de la MCID, nous avons effectué une autre analyse complémentaire non pré-spécifiée. Dans un premier temps, nous avons identifié un sous-groupe de patientes avec une dyspareunie la plus sévère (définie comme un score de dyspareunie avec EVA > 4 (4 était la valeur médiane de l'EVA de la dyspareunie dans la population des patientes ayant répondu au SAQ-F à T0 et T1)). Nous avons ensuite calculé la MCID avec la méthode d'ancrage dans cette sous-population. La MCID dans cette sous-population avec dyspareunie la plus sévère était de 2,8 ($p = 0,018$; (IC à 95 % : 0,52-5,11)). Cette MCID était très proche de la valeur de MCID calculée dans l'ensemble population de l'étude soit 2,2.

De façon surprenante, nous n'avons pas trouvé de relation entre le score SAQ et la sévérité de l'endométriose (AFS) ni avec la localisation/extension de l'endométriose. La douleur n'était pas associée à la sévérité de l'endométriose ni à sa localisation (AFS et lésions d'endométriose antérieures ou postérieures). Toutefois, cela n'a pas d'incidence négative sur la validité de construit du SAQ car une autre étude [182] avait déjà démontré que la sévérité de l'endométriose n'avait pas d'incidence sur la qualité de vie de ces patientes (EHP5).

Contrairement à l'étude princeps qui retrouvait une structure tridimensionnelle pour le SAQ [289], nous avons trouvé une structure unidimensionnelle. Ceci a permis de simplifier le calcul de la note globale du SAQ (simple addition des items). Cette différence pourrait s'expliquer par des populations non identiques dans les deux études : des patientes atteintes d'endométriose dans la nôtre et des patientes présentant un cancer dans celle de Thirlaway et al [289].

Par ailleurs, l'inclusion de deux centres d'intervention aurait pu induire un effet centre. Cependant, les deux centres sont des centres de référence dans le traitement de l'endométriose avec une grande expérience pour la chirurgie de l'endométriose profonde. Ces deux centres ont tous deux utilisés des procédures chirurgicales et médicales standardisées. De ce fait l'inclusion de deux centres pourrait être considérée comme une force, car elle augmente la validité externe de nos conclusions.

VII.4.2 Implications

La qualité de vie sexuelle est fréquemment altérée par l'endométriose. Il est donc essentiel de disposer d'outils de mesure validés afin d'évaluer au mieux la qualité de vie sexuelle de ces patientes. Bien que le SAQ ait déjà été utilisé dans le domaine de l'endométriose [294], il n'avait jusqu'à présent pas été validé dans cette population. Nous apportons dans cette étude la validation du SAQ dans une large population de patientes atteintes d'endométriose. Cette validation pourra permettre une utilisation plus fréquente du SAQ dans de futures études.

D'autres questionnaires sur la qualité de vie sexuelle ont été mis au point. Un des plus populaires est l'indice de la fonction sexuelle féminine (FSFI), développé par Rosen et al. [260]. Dans leur algorithme de cotation, 15 des 19 items se réfèrent à l'activité sexuelle et sont notés de 0 à 5 (avec 0 pour "aucune activité sexuelle au cours des 4 dernières semaines"). Toutefois, un score de 0 peut se référer à l'absence d'activité sexuelle pour une raison autre qu'un dysfonctionnement sexuel, comme par exemple l'absence de partenaire [362]. Cette confusion pourrait conduire à des biais. En outre, dans une étude de Vercellini, le FSFI n'a pas fait preuve d'une bonne réactivité, comme l'atteste un score total moyen de FSFI qui n'a jamais dépassé la limite normale de 26,55 [316].

La SAQ a donc l'avantage supplémentaire de différencier les femmes sexuellement actives ou inactives et d'identifier les raisons de l'inactivité. De plus, le SAQ est bref, facile à utiliser et

ne comprenant pas de questions intimidantes qui pourraient limiter le taux de réponses (moins de 5.5 % de réponses manquantes dans notre étude).

Notre étude montre que le score de la SAQ est réactif dans le cas d'un traitement chirurgical. Il pourrait donc être recommandé pour évaluer la fonction sexuelle après un traitement chirurgical dans le cas de futurs essais cliniques évaluant les stratégies thérapeutiques chez des patientes atteintes d'endométriose.

VII.5 Conclusion

L'endométriose est une maladie fréquente affectant fortement la qualité de vie sexuelle. De ce fait, il est crucial de développer des outils validés et faciles à utiliser pour la pratique clinique et l'évaluation thérapeutique. Le SAQ est maintenant validé dans cette population et pourrait être utilisé comme un outil d'évaluation rapporté par le patient dans le cadre de futures études. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la sensibilité au changement du SAQ après un traitement médical.

VIII. UTILISATION DU SAQ- IMPACT DES MACROPROGESTATIFS SUR LA FONCTION SEXUELLE DES PATIENTES TRAITEES POUR ENDOMETRIOSE

L'article se rapportant à cette partie a été publié dans la revue Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica.

Do high-dose progestins impair sexual function in women treated for endometriosis? A prospective observational longitudinal study

Anne Oppenheimer, Stéphane Verdun, Mathilde Perot, Joseph Du Cheyron, Pierre Panel, Arnaud Fauconnier

VIII.1 Introduction - Progestatifs

Il existe peu d'études récentes sur les macroprogestatifs utilisés en France. En 1997, dans une revue de la littérature publiée par Vercellini [84], sur 14 études sur les progestatifs, l'acétate de norethisterone, l'acétate de médroxyprogestérone et l'acétate de cyproterone avaient des résultats favorables en terme d'efficacité sur la douleur liée à l'endométriose (en moyenne 9% de non répondeuses au traitement). Plusieurs progestatifs ont été étudiés dans l'endométriose, avec différentes voies d'administration : orale, cutanée, intramusculaire, intra-utérine et vaginale [82,83,91,363]. Les deux progestatifs les plus étudiés sont l'acétate de noréthistérone et le diénogest, qui ont été utilisés par voie orale à la dose de 2,5 à 5,0 mg par jour et de 2 mg par jour respectivement. Le diénogest, macroprogestatif dérivé de la 19 nortestostérone, est commercialisé en France (Visanne®) et a l'AMM pour l'endométriose. Ce progestatif a une action antigonadotrope sans activité androgénique, une action glucocorticoïde ou minéralocorticoïde.

Une efficacité à court et long terme a été trouvée dans une étude multicentrique [364] comparant Dienogest et placebo dans l'endométriose douloureuse. Le Dienogest est par ailleurs aussi efficace sur les douleurs de l'endométriose que les agonistes de la GnRH dans une revue

systématique de la littérature [365]. Aucune étude ne compare les différents macroprogestatifs entre eux.

Un inconvénient bien connu du traitement par progestatif est la réduction de la libido qui touche environ 10 à 20% des femmes sous traitement [166,366,367]. Ainsi l'effet positif sur les symptômes douloureux pourrait être contrebalancé par des effets secondaires influant négativement la fonction sexuelle. Les autres effets secondaires courants avec les progestatifs à forte dose sont la prise de poids (environ 30% des femmes), les saignements importants (environ 24%) [367].

Bien que l'effet des macroprogestatifs sur la douleur liée à l'endométriose ait été bien étudié, il n'existe que peu d'études évaluant l'effet de ces progestatifs sur la fonction sexuelle des patientes atteintes d'endométriose.

Nous nous sommes donc intéressés à l'impact sur la fonction sexuelle des macroprogestatifs, molécules largement prescrites en France dans l'endométriose. Pour cela nous avons utilisé le SAQ, questionnaire précédemment validé dans cette population.

VIII.2 Matériels et méthodes

VIII.2.1 Données

Les données de cette étude prospective sont issues de la même base Endoqual (Chapitre V) incluant deux années supplémentaires par rapport au premier article issu de cette thèse : de mars 2011 à décembre 2016.

VIII.2.2 Populations (cf Design Chapitre V)

Nous avons identifié deux groupes de patientes en fonction de leur prise ou non de macroprogestatifs 12 mois après l'initiation d'un traitement médical ou chirurgical (T1) :

- Femmes exposées aux macroprogestatifs à T1 correspondent aux femmes qui avaient été traitées par l'un des traitements suivants pendant plus d'un mois et qui l'étaient au moment où

elles ont répondu aux questionnaires à T1: acétate de chlormadinone 10 mg, acétate de nomégestrol 5 mg, acétate de médrogestone 5 mg, promégestone 0,5 mg et acétate de cyprotérone 50 mg (avec des propriétés antiandrogéniques et progestatives). Ces patientes ont soit reçu un traitement médical avec un macroprogestatif seul soit ont été traitées chirurgicalement avec un traitement macroprogestatif comme traitement adjuvant postopératoire.

- Femmes n'ayant pas été exposées à des macroprogestatifs à T1 (groupe témoin). Ces femmes pourraient avoir reçu un traitement hormonal comprenant de très faibles doses de progestatifs, des implants progestatifs ou un dispositif intra-utérin avec progestatif. Les femmes de ce groupe pourraient également avoir été traitées médicalement ou chirurgicalement, ou les deux.

VIII.2.3 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la fonction sexuelle mesurée par le score SAQ (de 0 à 30) à T1 (1 an après traitement). Les critères de jugement secondaires évalués à T1 étaient les suivants : chaque item du SAQ, l'évaluation de la dyspareunie avec l'échelle visuelle analogique (EVA) et la qualité de vie mesurée par l'EQ-5D. Nous avons également évalué les évolutions de l'EVA de la dyspareunie et de la qualité de vie entre T0 et T1.

VIII.2.4 Analyses statistiques

Les caractéristiques des patientes à T0 ont été décrites par les fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles et par les moyennes et écart-type (ET) pour les variables continues. Les groupes ont été comparés par des tests du Chi-2 ou tests exacts de Fisher, selon le cas, pour les variables catégorielles, et tests t de Student pour les variables quantitatives (après vérification des hypothèses de normalité).

Pour évaluer l'effet d'un traitement macroprogestatif sur la fonction sexuelle (critère de jugement principal), nous avons effectué une analyse de covariance (ANCOVA). L'ANCOVA a été utilisée pour ajuster sur les scores SAQ de début de l'étude (à T0) et pour fournir une

estimation non biaisée de la différence moyenne des scores SAQ entre les groupes un an après traitement (à T1).

Nous avons, dans un premier temps, testé l'effet de plusieurs facteurs sur le score SAQ à T1, ajusté sur le score SAQ à T0. Ces facteurs étaient les suivants : "douleur comme principale indication de consultation pour endométriose à T0", "EVA douleur pelvienne > 70 mm à T0", "EVA dysménorrhée > 70 mm à T0", "endométriose postérieure profonde à T0"[33], "techniques de procréation médicalement assistée (PMA)" (pour les femmes infertiles)[156], "EQ-5D > 0,83 [index médian dans la population] à T0", "dépression ou anxiété à T0" [135], "exposition à un macroprogestatif à la T1" et "exposition à un autre traitement hormonal à T1" (progestatifs micronisés, dispositif à progestatif micronisé, pilules contraceptives orales combinées, ou un agoniste de l'hormone à libération de la gonadotrophine) [87]. Tous ces facteurs étaient dichotomiques (oui/non).

Par la suite, un modèle de régression linéaire multiple (ANCOVA) a été réalisé pour évaluer l'effet des progestatifs à forte dose sur le score SAQ à T1, ajusté à la fois sur le score SAQ à T0 et sur le traitement chirurgical à T0 (différence majeure dans le choix de traitement). Nous avons également prévu d'inclure toutes les autres variables (facteurs) avec une valeur $p < 0,20$ dans ce modèle. Comme la dyspareunie était partiellement évaluée dans le score SAQ (section 3, item 9, Annexe 1, Supplementary Data 1 Human Reprod), l'EVA de la "dyspareunie" n'a pas été incluse en raison de la redondance (corrélation de Pearson $r = -0,6$).

Toutes les covariables, à l'exception du score SAQ à T0, étant catégorielles, nous avons utilisé la méthode de Cohen et son intervalle de confiance [345] pour estimer la taille d'effet (d de Cohen) pour les variables binaires (c'est-à-dire toutes sauf le score SAQ à T0) : une différence moyenne standardisée dans le score SAQ d'environ 0,2 a été considéré comme un effet faible, d'environ 0,5 comme un effet modéré et de 0,8 ou plus comme un effet important [340]. La taille d'effet ajustée aux covariables était calculée à partir des résultats de l'ANCOVA.

L'effet des macroprogestatifs sur les différents items du SAQ a été testé avec le test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Aucun ajustement n'ayant été fait pour ces tests multiples, ces résultats doivent être considérés comme exploratoires.

L'effet des macroprogestatifs sur l'EVA de la dyspareunie et la qualité de vie à T1 était également testé par l'ANCOVA. Ces résultats ont respectivement été ajustés sur l'EVA de la dyspareunie ou la qualité de vie (EQ-5D) à T0 et pour le traitement chirurgical à T0. L'évolution de l'EVA de la dyspareunie et de la qualité de vie entre T0 et T1 ont été testée par un t test de Student apparié.

La normalité et l'hétéroscédasticité des résidus ont été vérifiées graphiquement pour tous les modèles d'ANCOVA. On parle d'**hétéroscédasticité** lorsque les variances des résidus des variables examinées sont différentes.

Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur $p < 0,05$ a été jugée significative. Toutes les données ont été saisies dans une base de données informatique et ont été analysées avec le logiciel R (version 3.4.0).

VIII.3 Résultats

Dans les services participants, 514 femmes atteintes d'endométriose ont répondu à l'auto-questionnaire T0 de mars 2011 à fin 2016. Parmi elles, 383 (75%) étaient des femmes sexuellement actives et ayant complété la SAQ à T0 (les caractéristiques de ces 383 femmes sont présentées dans le tableau annexe (Tableau S1 de l'article 2 de AOGS, Annexe 2). A T1, 264 femmes ont rempli l'auto-questionnaire ; 50 n'étaient pas sexuellement actives et ont rempli uniquement la deuxième partie du SAQ, tandis que 214 (56%) étaient sexuellement actives et ont répondu à nouveau à la section SAQ-F (3^e partie du SAQ, cf Chapitre III.5).

Ces 214 femmes constituaient la population étudiée de l'étude (voir la figure 18, Diagramme de flux). Parmi elles, 25 patientes (12 %) étaient exposées à des macroprogestatifs à T1 (acétate de chlormadinone 10 mg [n=14], acétate de nomégestrol 5 mg [n=1], acétate de médrogestone

5 mg [n=1], promégestone 0,5 mg [n=1], et l'acétate de cyprotérone 50 mg [n=8]). Tous les macroprogestatifs ont été administrés par voie orale. Parmi ces 25 patientes, 13 femmes ont reçu ces macroprogestatifs en postopératoire alors que 12 les recevaient en traitement exclusivement médical.

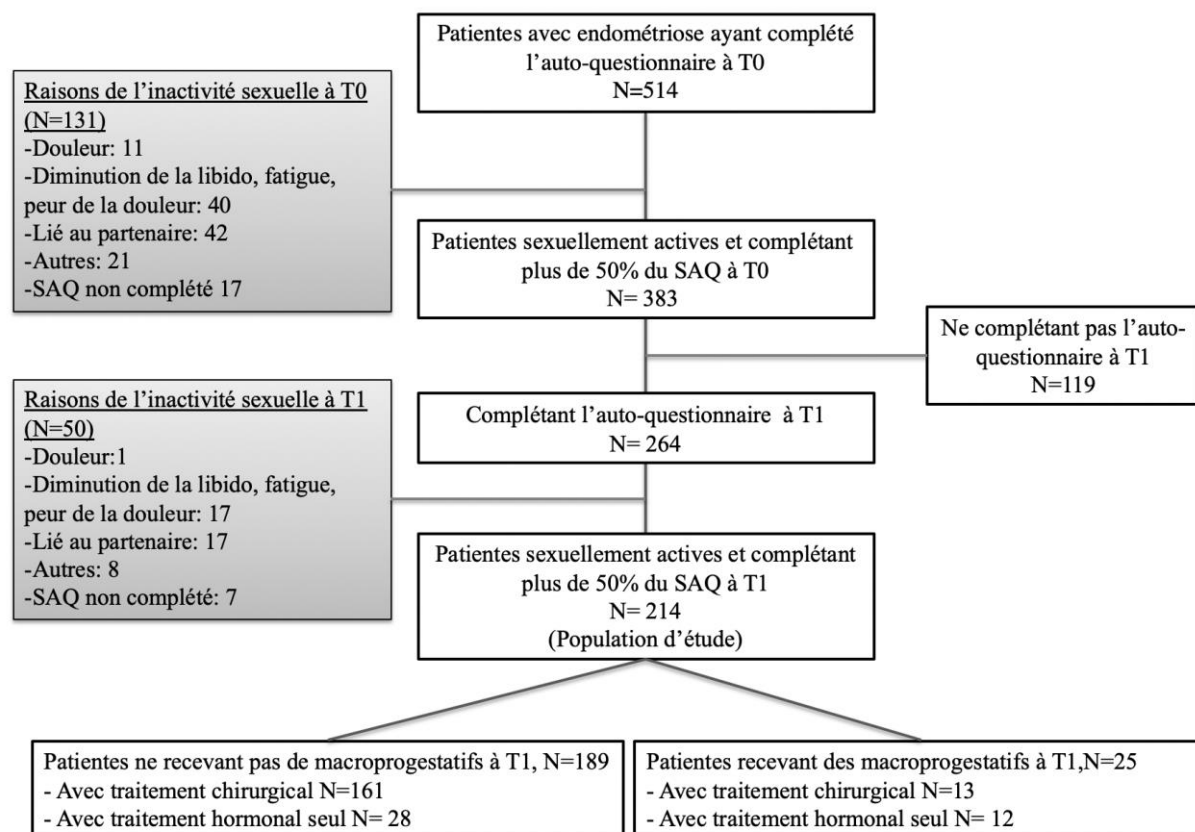


Figure 18. Diagramme de flux

Le Tableau 14 résume les données démographiques et cliniques de base (à T0) des 214 femmes sexuellement actives à T1. Leurs caractéristiques démographiques ainsi que leurs antécédents médicaux et leur profil d'endométriose ne différaient pas entre les deux groupes (macroprogestatifs *versus* contrôle), sauf pour l'option thérapeutique choisie. En effet, les femmes du groupe contrôle ont été traitées plus fréquemment par chirurgie.

Parmi l'ensemble des femme traitées chirurgicalement, le score révisé de l'American Society of Reproductive Medicine (rASRM) était de $39,6 \pm 37,6$ et ce score ne différait pas entre les 2 groupes. Par ailleurs, la présence de lésions profondes d'endométriose infiltrante et leur localisation ne différaient pas entre les groupes, quel que soit le traitement à T0 (médical ou chirurgical).

Tableau 14. Caractéristiques à T0 de la population d'étude

	Toutes les patientes	Groupe avec Macroprogestatifs	Groupe contrôle	p ^a
	N= 214	N=25	N=189	
Centres. n (%)				
Poissy 2	84 (39,3)	11 (44,0)	73 (38,6)	0,77
Versailles 1	130 (60,7)	14 (56,0)	116 (61,4)	
Indication principale pour le traitement de l'endométriose, n (%)				
Douleur	156 (72,9)	21 (84,0)	135 (71,4)	0,47
Infertilité	40 (18,7)	2 (8,0)	38 (20,1)	
Métrorragie	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	
Autres ^b	17 (7,9)	2 (8,0)	15 (8,0)	
Age, années. Moyenne $\pm$ ET	33,0 $\pm$ 6,3	30,9 $\pm$ 6,6	33,3 $\pm$ 6,3	0,07
IMC. Kg/m². Moyenne $\pm$ ET	22,9 $\pm$ 4,4	22,4 $\pm$ 3,5	23,0 $\pm$ 4,5	0,62
Parité. Moyenne $\pm$ ET	0,6 $\pm$ 0,9	0,5 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 0,9	0,65
Gravité. Moyenne $\pm$ ET	0,8 $\pm$ 1,0	0,7 $\pm$ 1,0	0,8 $\pm$ 1,0	0,65
Douleur principale (EVA). Moyenne $\pm$ ET	62 $\pm$ 25	61 $\pm$ 25	63 $\pm$ 26	0,83
Dyspareunie (EVA). Moyenne $\pm$ ET	45 $\pm$ 29	48 $\pm$ 38	45 $\pm$ 28	0,62
Dysménorrhée (EVA). Moyenne $\pm$ ET	68 $\pm$ 24	72 $\pm$ 18	67 $\pm$ 24	0,42
Traitement médical seul. n (%)	40 (18,7)	12 (48)	28 (14,8)	<0,001
Traitement chirurgical. n (%)	174 (81,3)	13 (52)	161 (85,2)	<0,001
Aide médicale à la procréation, n (%)	48 (22)	4 (16)	44 (23,3)	0,61
rASRM Moyenne $\pm$ ET (Traitement chirurgical^c)	39,6 $\pm$ 37,2	33,9 $\pm$ 33,4	40,1 $\pm$ 37,6	0,56
Endométriose infiltrante antérieure^{c,d}. n (%) (Traitement chirurgical)				
A0 (Rien)	86 (49,4)	6 (46,1)	80 (49,7)	0,43
A1 (Endométriose antérieure infiltrante sans atteinte vésicale)	67 (38,5)	4 (30,8)	63 (39,1)	
A2 (Avec atteinte vésicale)	21 (12,1)	3 (23,1)	18 (11,2)	
Endométriose infiltrante postérieure^{c,d}. n (%) (Traitement chirurgical)				
P0 (Pas d'endométriose infiltrante postérieure)	5 (2,8)	0 (0,0)	5 (3,1)	0,77

P1 (ligaments utéro-sacrées)	81 (46,6)	7 (53,8)	74 (46,0)	
P2 (vagin sans atteinte intestinale)	7 (4,0)	0 (0,0)	7 (4,3)	
P3 (Endométriose infiltrante intestinale)	81 (46,6)	6 (46,2)	75 (46,6)	
Endométriose infiltrante antérieure ^{d,e}, n (%)				
(Traitement médical)				
P0	19 (76)	4 (80)	15 (75)	1
P1+P2+P3	6 (24)	1 (20)	5 (25)	
Endométriose infiltrante postérieure ^{d,e}, n (%)				
(Traitement médical)				
P0	4 (16)	0 (0)	4 (20)	0,68
P1+P2+P3	21 (84)	5 (100)	16 (80)	
EQ-5D Index. Moyenne ± ET	0,78±0,14	0,81±0,14	0,78±0,14	0,30
Dépression or anxiété^{f,g}, n (%)				
Non	43 (20,5)	6 (24,0)	37 (20,0)	0,20
Modérément	135 (64,3)	18 (72,0)	117 (63,2)	
Extrêmement	32 (15,2)	1 (4,0)	31 (16,8)	
Score SAQ à T0 Moyenne ± ET	16,9 ± 5,6	16,4 ± 4,6	17,0 ± 5,8	0,64

Note : Groupe macroprogestatifs: patientes recevant des macroprogestatifs quand ont complété le SAQ à T1. Groupe Contrôle : patientes ne recevant pas de macroprogestatifs à T1 (mais pouvant recevoir soit un traitement hormonal autre soit aucun traitement)

IMC= Index masse corporelle ; rASRM= revised American Society of Reproductive Medicine score; SAQ=Sexual Activity Questionnaire; ET :écart type ; EVA=100mm-Echelle visuelle analogique; EQ5D=EuroQoL Group 5D

^a test t de Student pour variables quantitatives and test du *Chi-2* -ou test de Fisher exact (pour petit effectif) pour variables catégorielles, entre les 2 groupes

^b Kyste ovarien. Endométriose de découverte sur l'imagerie à résonnance magnétique, problème urinaire. Données manquantes

^c Pour 174 patientes avec traitement chirurgical dans l'ensemble de la population d'étude

^d Endométriose profonde infiltrante en accord avec la classification de Chapron (*Chapron et al* 2003)

^e Le total peut être différent de 40 pour l'ensemble de la population, de 12 pour le groupe des macroprogestatifs et de 28 pour le groupe contrôle du fait des données manquantes

^f A partir du 5^e item de l'EQ-5D

^g Le total peut être différent de 214 du fait des données manquantes

Le Tableau 15 présente le score SAQ à T1 en fonction des caractéristiques cliniques à T0, de la localisation de l'endométriose à T0, et de l'attribution des traitements à T1. Le score SAQ était significativement plus bas chez les femmes exposées à des macroprogestatifs à T1, avant ou après ajustement pour les covariables ($15,5 \pm 6,3$ contre $18,3 \pm 6,2$, taille de l'effet ajustée : $-0,44$ [IC à 95% : $-0,86$ à $-0,02$], p ajusté= $0,04$).

Tableau 15. Score du SAQ (Sexual activity questionnaire) à T1 par rapport aux caractéristiques à T0 et à l'exposition hormonale à T1

	N 214	Moyenne du score SAQ à T1 $\pm$ ET	p ^a	Taille d'effet d (95% IC de la taille d'effet)	p , après ajustement	Taille d'effet d après ajustement (95% IC de la taille d'effet)
Exposition aux macroprogestatifs à T1						
Oui	25	$15,5 \pm 6,3$	0,03	$-0,46$	0,04^b	$-0,44b$
Non	189	$18,3 \pm 6,2$		$(-0,88 -0,04)$		$(-0,86 -0,02)$
Exposition à d'autres traitements hormonaux à T1^c						
Oui	50	$18,9 \pm 5,9$	0,39	0,14	—	—
Non	139	$18,1 \pm 6,3$		$(-0,18 0,46)$		
La douleur comme principale indication de consultation						
Oui	156	$17,6 \pm 6,4$	0,38	$-0,14$	—	—
Non	58	$19,0 \pm 5,7$		$(-0,44 0,16)$		
EVA de la douleur principale à T0 > 70^d						
Oui	69	$17,6 \pm 7,0$	0,88	$-0,02$	—	—
Non	137	$18,3 \pm 5,9$		$(-0,31 0,27)$		
Dysménorrhée à T0 > 70^d						
Oui	90	$18,4 \pm 6,0$	0,26	0,18		
Non	79	$17,5 \pm 6,3$		$(-0,12 0,48)$		
Dépression ou anxiété à T0^d						
Oui	167	$17,7 \pm 6,5$	0,40	$-0,15$	—	—
Non	43	$19,4 \pm 5,4$		$(-0,49 0,19)$		
Indice EQ5D à T0 > 0,83^d						
Oui	104	$18,7 \pm 5,8$	0,98	0,00	—	—
Non	101	$17,4 \pm 6,6$		$(-0,27 0,27)$		
Endométriose profonde infiltrante^e						
Oui	169	$18,1 \pm 6,3$	0,49	0,32	—	—
Non	5	$14,6 \pm 8,0$		$(-0,59 1,19)$		
Traitement chirurgical à T0						
Oui	174	$18,0 \pm 6,3$	0,62	0,09	0,93 ^f	0,02 ^f
Non	40	$17,8 \pm 6,1$		$(-0,25 0,43)$		$(-0,32 0,36)$
AMP						
Oui	48	$19,1 \pm 5,9$	0,27	0,18	—	—
Non	166	$17,7 \pm 6,3$		$(-0,14 0,50)$		

Note: AMP= Aide médicale à la procréation; IC= Intervalle de confiance; Taille d'effet d = Cohen's d ; SAQ= Sexual activity questionnaire; ET= Ecart type; EVA= 100mm-Echelle visuelle analogique, EQ-5D=EuroQoL Group 5D

^a p ajusté sur le score SAQ à T0 et sur la covariable en question (Analyse de COVariance: ANCOVA)

^b p ajusté sur le score SAQ à T0 et traitement chirurgical (ANCOVA)

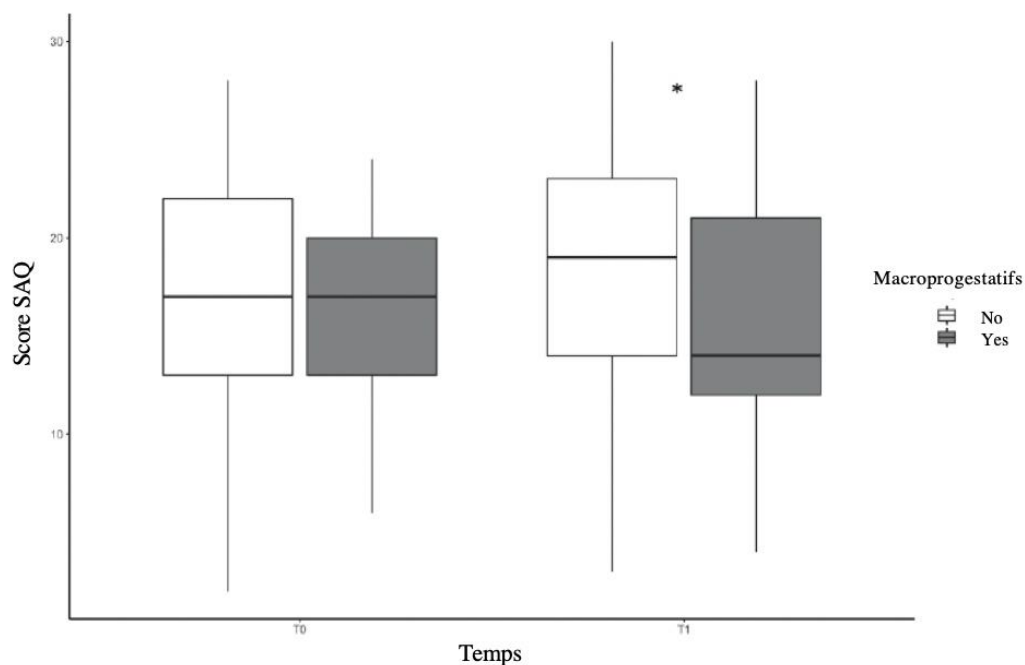
^cAutre traitement hormonal: pilule microprogestative, pilule oestroprogestative ou agoniste GnRH (Total 189)

^dle total peut être différent de 214 du fait des données manquantes

^ePour 174 patientes avec traitement chirurgical dans l'ensemble de la population d'étude

^f p ajusté pour le score SAQ à T0 et traitement macroprogestatifs à T1 (ANCOVA)

La figure 19 illustre le score SAQ à T0 et T1 selon que les femmes ont été exposées ou non à la prise de macroprogestatifs à T1.



* $p < 0,05$

Figure 19. Score SAQ à T0 et T1 selon l'exposition aux macroprogestatifs à T1

Les femmes du groupe macroprogestatif avaient un sous-score significativement plus faible sur deux items du SAQ-F à T1 : plaisir (moyenne= $1,8 \pm 0,8$ contre $2,2 \pm 0,9$ dans le groupe contrôle, $p = 0,02$), et satisfaction quant à la fréquence ($1,2 \pm 1,2$ et $1,8 \pm 1,1$ respectivement, $p = 0,02$) (cf figure 20).

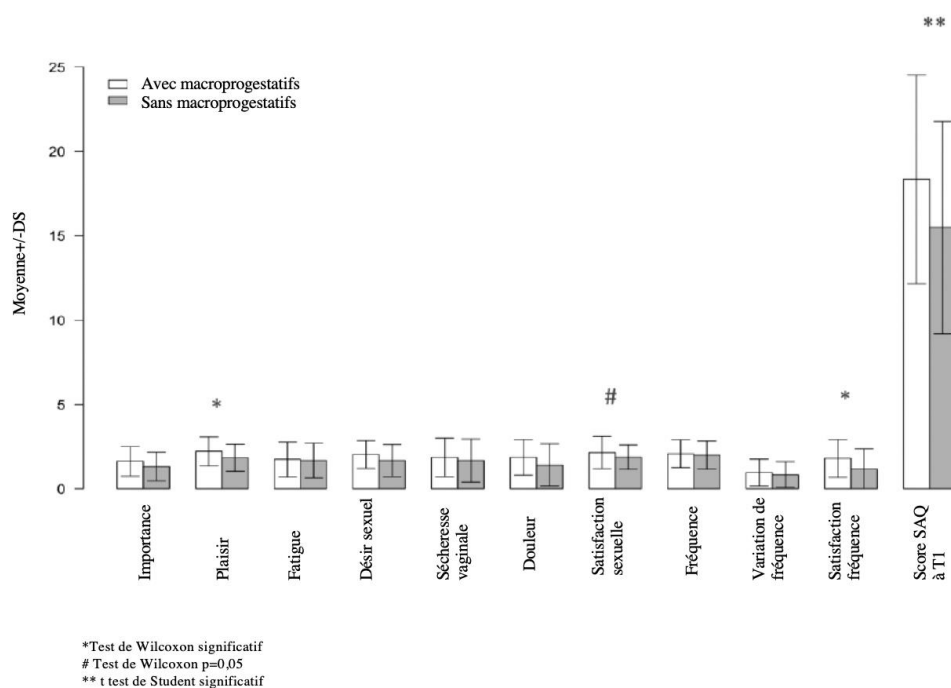


Figure 20. Score de chaque item du SAQ et score global du SAQ à T1 en fonction de l'exposition ou non aux macroprogestatifs

Dans l'ensemble de la population étudiée, l'EVA de la dyspareunie et la qualité de vie évaluée par l'EQ-5D se sont améliorées entre T0 et T1 (45 ± 29 à T0 contre 28 ± 29 à T1, $p < 0,001$; $0,78 \pm 0,14$ à T0 contre $0,86 \pm 0,14$ à T1, $p < 0,001$ respectivement). À T1, les groupes ne présentaient pas de différence significative pour l'EVA de la dyspareunie (taille de l'effet 0,36 [-0,06 0,78], $p = 0,10$) et la qualité de vie évaluée par l'EQ5D Index (taille de l'effet 0,02 [-0,40 0,44], $p = 0,91$).

VIII.4 Discussion

Dans ce travail, la prise de macroprogestatifs était associée à une altération de la fonction sexuelle chez les femmes traitées pour endométriose. En effet, le score SAQ-F était inférieur après traitement dans le groupe des patientes recevant un macroprogestatif. Ces résultats

peuvent s'expliquer par l'effet négatif de ces traitements sur le désir sexuel et la satisfaction de la fréquence (libido) (comme le montre l'analyse des différents items du SAQ-F), malgré l'amélioration de la dyspareunie et de la qualité de vie dans l'ensemble de la population de l'étude. Il est intéressant de noter que la différence de score SAQ entre les femmes recevant des macroprogestatifs et les autres était supérieure à la différence cliniquement importante de ce score (MCID) que nous avons définie dans notre étude de validation du SAQ [303].

Depuis plus de 30 ans, les progestatifs sont utilisés comme une thérapeutique efficace contre les symptômes douloureux d'endométriose [160], sans réelle évaluation de leur impact sur la qualité de la vie et la fonction sexuelle des femmes.

Dans une revue systématique, Andres et al. ont montré que la prise de progestatif (diénogest) était associée avec une réduction significative de la gravité de l'endométriose évaluée par le score rASRM et une réduction significative des symptômes cliniques tels que la dyspareunie, la dysménorrhée et les troubles douloureux prémenstruels [368].

Plusieurs essais ont également montré l'efficacité des progestatifs dans la réduction de la douleur [161,369] et de la dyspareunie profonde [370,371]. La plupart des essais cliniques ont utilisé comme critère de jugement la réduction des douleurs pelviennes et de la dyspareunie. Néanmoins, la dyspareunie n'est pas le seul déterminant dans la qualité de vie sexuelle des femmes. La qualité de vie sexuelle des patientes souffrant d'endométriose doit pourtant être une priorité en particulier lorsqu'un traitement médical prolongé est prévu. En effet, l'endométriose mais également ses différents traitements affectent le fonctionnement émotionnel et la qualité de vie des femmes. Dans une étude récente, il a été montré une réduction de la libido et une altération du fonctionnement sexuel chez une minorité de femmes utilisant des progestatifs et des oestrogènes-progestatifs comme contraception hormonale [87]. Cette étude portait sur toutes les femmes utilisant une contraception hormonale et ne se concentrait pas sur une population spécifique de femmes atteintes d'endométriose. Bien que le

traitement hormonal puisse avoir un effet positif sur la sexualité en réduisant la douleur, il pourrait également avoir un impact négatif sur le désir, l'excitation, la lubrification et l'orgasme [372]. Dans une population de patientes atteintes d'endométriose, Vercellini et al. ont montré qu'un cinquième des personnes traitées par des progestatifs (acétate de noréthistérone) signalaient une diminution du désir sexuel [166].

Les effets des progestatifs sur le système nerveux central varient et peuvent se traduire par une augmentation de l'incidence des symptômes psychologiques [373]. Le progestatif augmente la monoamine oxydase qui catabolise le neurotransmetteur sérotonine dont l'effet physiologique altère souvent l'humeur. De plus, il diminue la quantité d'androgènes biodisponibles, crucial sur les aspects motivationnels du comportement sexuel (désir sexuel). Plus largement, la recherche clinique sur les macroprogestatifs a montré que l'un d'entre eux, l'acétate de cyprotérone (>100mg/j), était associé à une réduction de la libido masculine [374]. Les auteurs ont montré que cet effet dépendait de la dose de progestatif, qui doit être élevée pour provoquer des effets secondaires importants.

Dans notre étude, la majorité des femmes recevaient des macroprogestatifs à activité antiandrogénique (chlormadinone, nomegestrol, et acetate de cyproterone). Ce choix peut être intéressant pour éviter les effets indésirables sur le profil lipidique mais l'activité antiandrogénique peut également avoir un impact négatif sur le désir sexuel et la libido. En effet, il semble que l'insuffisance d'androgène contribue à une diminution de la libido [375]. Cependant, dans une étude portant sur 92 femmes présentant une endométriose, le traitement par diénogest (2 mg), un progestatif avec activité antiandrogénique, améliorait la qualité de vie sexuelle, évaluée par l'index de la fonction sexuelle féminine (FSFI) et l'échelle de détresse sexuelle féminine (FSDS)[313]. Il faut noter que le diénogest n'a pas été utilisé dans les centres participants à notre étude. Cela peut expliquer des résultats contradictoires. La dose minimale de diénogest (2 mg / jour) est connue pour combiner efficacité, sécurité et tolérance [313]. Une

explication possible est que le progestatif doit être utilisé à la dose minimale pour obtenir une anovulation stable et une aménorrhée.

Notre étude présente plusieurs forces. La première est l'utilisation d'une échelle validée pour évaluer la fonction sexuelle, le SAQ [303]. La seconde force est l'inclusion de patientes avec un large panel de lésions endométriosiques. La troisième est un bon taux de réponse au SAQ (75% à T0 et 56% à T1) comparées à d'autres études [293,359].

Néanmoins, certaines limites doivent être reconnues. Premièrement, le nombre de patients qui recevaient des macroprogestatifs était faible, ce qui aurait pu conduire à un manque de puissance pour détecter d'autres différences cliniques entre les groupes. Deuxièmement, nous n'avons pas effectué d'essai clinique randomisé, et notre étude présente des biais inhérents à la conception des études non interventionnelles. Certaines variables étaient inégalement distribuées au départ. Une différence importante au départ était que les femmes du groupe témoin avaient été traitées plus fréquemment par chirurgie. Cependant, nous avons effectué une ANCOVA afin de prendre en compte plusieurs facteurs confondants. Troisièmement, huit patientes ont reçu de l'acétate de cyprotérone qui est connu pour être associé à des risques de méningiome. Cet effet secondaire a été signalé par l'agence européenne du médicament après les inclusions de cette étude. Quatrièmement, les comparaisons de tous les items du SAQ doivent être interprétés avec beaucoup de précaution du fait des comparaisons multiples sans correction. Cependant cette analyse exploratoire était utile dans la compréhension des résultats. Cinquièmement, la douleur n'était pas la seule indication de traitement de l'endométriose. Il y avait également l'infertilité. Quoiqu'il en soit, la proportion des douleurs et des infertilités (connues pour être cause de dysfonction sexuelle [376]) étaient comparables dans les 2 groupes.

L'effet potentiellement délétère des progestatifs sur le fonctionnement sexuel ne doit pas être systématiquement dissuasif pour leur utilisation. En effet, les effets négatifs peuvent être contrebalancés par des effets positifs. Il serait intéressant d'utiliser la satisfaction globale

comme critère de jugement [377] car pour certaines femmes, une faible diminution dans le fonctionnement sexuel peut être un effet tolérable qui ne mériterait pas le retrait d'un médicament efficace améliorant la douleur et la qualité de vie.

Conclusion :

Dans cette étude observationnelle, les femmes traitées avec un macroprogestatif avaient une altération de leur fonction sexuelle par rapport à celles traitées par d'autres classes thérapeutiques. Ces résultats permettent d'apporter aux praticiens des informations importantes sur le choix thérapeutique. En effet, même si les macroprogestatifs améliorent les symptômes douloureux, ils ont un impact négatif sur la fonction sexuelle. Les patientes doivent être informées de cet effet secondaire potentiel et participer aux décisions thérapeutiques.

IX. DISCUSSION GÉNÉRALE

IX.1 Synthèse et limites

IX.1.1 Synthèse

Ce travail de Thèse a porté principalement sur le SAQ en tant qu'outil de mesure permettant l'évaluation de la fonction sexuelle chez les patientes souffrant d'endométriose. Il est crucial de promouvoir la qualité de ces outils puisque près de 2/3 de ces femmes présentent une dysfonction sexuelle [33,56,57].

La fonction sexuelle sous tous ses aspects était peu étudiée dans l'endométriose du fait de l'absence probable d'échelle validée spécifiquement dans cette population.

Il existait une grande hétérogénéité d'outils de mesure de cette fonction sexuelle dans le cadre de l'endométriose rendant difficile toute comparaison entre les études. La proportion d'articles évaluant la fonction sexuelle n'était pas connue.

Au cours de ce travail de Thèse, nous avons réalisé une évaluation psychométrique précise du *Sexual Activity Questionnaire* (SAQ) dans la population de femmes souffrant d'endométriose. Il n'avait pas été évalué jusqu'alors spécifiquement dans cette population. Ce questionnaire a également l'avantage d'être facile d'utilisation, avec 10 items peu intrusifs permettant une réponse rapide et un taux plus important de réponses (cf Chapitre VI).

Notre travail de recherche a permis de confirmer la validité psychométrique du SAQ, dans sa version française dans la population spécifique de patientes avec endométriose.

Dans cette population spécifique, le SAQ avait une **structure unidimensionnelle et une cohérence interne satisfaisante**. Du fait de la structure unidimensionnelle, un mode de calcul du score global du SAQ a pu être créé par simple sommation des items sans pondération, ce qui a permis un calcul facile et rapide du score global. Il faut noter que dans l'étude princeps, le SAQ est tridimensionnel. La différence avec notre étude s'explique probablement par une population différente. Par ailleurs, le SAQ était bien corrélé avec les questionnaires de qualité

de vie de type EHP5 et EQ5D. Sa **bonne sensibilité au changement a été confirmée en particulier en cas de traitement chirurgical, un des 2 axes majeurs de traitement de l'endométriose**. Ces résultats sont cohérents avec les premières études, publiées au début des années 2000, qui avaient évalué la fonction sexuelle des femmes souffrant d'endométriose avec le SAQ [194,378]. En se référant à la checklist du COSMIN pour les risques de biais, le SAQ présente une très bonne qualité méthodologique concernant toutes les propriétés de mesure étudiées dans notre article (validité de structure, consistance interne, hypothèse et sensibilité au changement).

La **détermination d'une « différence cliniquement importante » (*Minimal Clinical Important Difference (MCID)*)** pour le score SAQ est un point important de notre travail (2,2 selon la méthode de l'ancre). En effet, ceci va permettre d'en faire un **outil d'évaluation thérapeutique efficace dans cette population spécifique**.

Un autre point est la validation transculturelle du SAQ dans sa version Française.

Nous avons ensuite mis **en pratique le score SAQ et sa MCID dans le cadre d'une étude longitudinale d'évaluation thérapeutique sur les macroprogestatifs chez des patientes souffrant d'endométriose (Chapitre VII)**. Dans ce travail, le score SAQ était significativement inférieur après traitement dans le groupe de patientes recevant un macroprogestatif témoignant d'une altération de la fonction sexuelle chez ces patientes avant ajustement ($15,5 \pm 6,3$ versus $18,3 \pm 6,2$; $p=0,03$) et après ajustement (taille d'effet ajusté -0,44 (intervalle de confiance à 95% -0,86, -0,02), $p=0,04$) malgré une amélioration de la dyspareunie entre T0 et T1 (EVA moyenne : 45 ± 29 à T0 vs 28 ± 29 à T1, $P<0,001$). Il était important de rappeler que cette différence de score SAQ entre les femmes recevant des macroprogestatifs et les autres était supérieure à la différence cliniquement importante de ce score (MCID) que nous avons définie dans notre étude de validation du SAQ. Malgré un effectif réduit de **patientes**

recevant des macroprogestatifs, une altération de la fonction sexuelle significativement plus prononcée a été retrouvé témoignant de l'utilité du SAQ dans les traitements médicaux, un axe essentiel de traitement de l'endométriose. Par ailleurs, dans cette étude longitudinale il a été montré en parallèle une réduction importante de la dyspareunie chez les femmes traitées pour endométriose et une altération de la fonction sexuelle chez les femmes exposées aux macroprogestatifs, témoignant de la nécessité d'une évaluation spécifique de la fonction sexuelle.

Or, comme nous l'avons montré **dans une revue systématique portant sur les 20 dernières années (Chapitre VIII), les chercheurs ont utilisé majoritairement la dyspareunie comme critère de jugement principal dans les études évaluant la sexualité des patientes souffrant d'endométriose.** Par ailleurs, plus de 60% des études n'utilisaient que la dyspareunie pour décrire la sexualité de ces patientes. Il s'agit d'une limite importante pour ces études puisqu'une évaluation limitée à la dyspareunie ne permet pas de bien décrire les dysfonctions sexuelles comme le montre le 2^e article (Chapitre VII). En effet, la fonction sexuelle est un phénomène plurifactoriel faisant intervenir à la fois la fonction sexuelle physique mais aussi une part psychologique avec des éléments telles que la satisfaction sexuelle, l'excitation, le désir sexuel ou la libido. Or, la satisfaction sexuelle ou même la libido ne sont pas forcément altérées en cas de dyspareunie même si elles sont corrélées, ce qui souligne bien les limites de certaines études. Les premiers chercheurs ayant utilisé des questionnaires sexuels pour évaluer la fonction sexuelle des femmes souffrant d'endométriose ont été Garry, Abbott et Vercellini au début des années 2000 [194,379]. La multitude des questionnaires et la variété des scores utilisés d'une étude à l'autre ne permettent pas de faire de comparaisons qui pourtant pourraient être utiles pour l'évaluation des différentes thérapeutiques utilisées dans l'endométriose. Ceci rend également impossible la réalisation de méta-analyses évaluant la fonction sexuelle de ces patientes.

Par ailleurs, les qualités psychométriques de ces questionnaires sexuels n'avaient jusqu'à présent pas été étudiées dans le cadre de l'endométriose. Notre revue systématique (Cf Chapitre VIII) utilisant la grille du COSMIN, un outil très complet d'évaluation, a permis de faire une synthèse des qualités psychométriques des différents questionnaires sexuels utilisés dans cette population particulière. Ces informations seront très utiles pour aider les chercheurs à choisir les meilleurs outils de mesure de la fonction sexuelle en s'adaptant aux objectifs de leurs futures études. Ainsi le SAQ par son mode de calcul facile (unidimensionnel) et son questionnaire très court (10 items) pourrait être utilisé en priorité ; de son côté le FSFI, multidimensionnel (6 domaines) pourrait être utilisé si l'on voulait étudier séparément les sous-scores des domaines évaluant la fonction sexuelle : désir, excitation, lubrification, orgasme, satisfaction, et douleur. En cas d'absence d'activité sexuelle ou d'absence de partenaire ou d'homosexualité, le questionnaire SHOW-Q pourrait être préféré (Chapitre III.5). Le choix du questionnaire en fonction de la thérapeutique étudiée et du domaine sexuel à évaluer sera ainsi facilité.

Limites

Les études que nous avons menées concernant le SAQ présente par contre quelques faiblesses.

1. Tout d'abord, dans notre premier travail **pour l'évaluation des traitements médicaux où la sensibilité au changement semble moins bonne**. Néanmoins, l'effectif faible des patientes ayant reçu un traitement médical seul dans notre première étude de validation psychométrique du SAQ aurait pu engendrer un manque de puissance pouvant expliquer ce résultat.

Ce résultat paraît surprenant sachant que le SAQ a été initialement conçu dans l'étude princeps de Thirlaway [289] pour évaluer les traitements médicaux à action anti-hormonale sur la fonction sexuelle de ces patientes et il s'est montré efficace. Il a été également utilisé dans plusieurs autres études avec des patientes présentant une aménorrhée suite à un traitement pour cancer ovarien [292,380]. Par ailleurs, dans notre

2^e travail de Thèse, le SAQ a permis de montrer une dysfonction sexuelle plus importante chez les patientes ayant eu recours à un traitement pour endométriose par macroprogestatifs malgré le faible effectif.

Il sera donc nécessaire, dans l'avenir, de réévaluer la sensibilité au changement du SAQ en cas de traitement médical dans une étude de plus grand effectif.

La 2^e explication possible aurait pu être un **problème de traduction de l'anglais au français** avec des questions qui pourraient être mal comprises. Néanmoins, les qualités psychométriques du SAQ en version française étaient bonnes dans notre premier travail.

2. D'autre part, le SAQ **n'évalue que les patientes ayant une activité sexuelle active et ne tient pas compte des patientes sexuellement inactives** (Supplementary Data Human Reprod, Annexe I). En effet, les patientes n'ayant pas d'activité sexuelle ne répondent pas aux 10 items. Si cette inactivité est due à la dyspareunie liée à l'endométriose, il serait intéressant que ces patientes cotent les 10 items, et ainsi ces patientes ne seraient pas exclues des calculs. En effet, en excluant ces patientes, le SAQ sous-estimerait la dysfonction sexuelle de cette population de patientes (Chapitre VIII). Le FSFI au contraire tient compte de ces patientes dans les calculs. Le questionnaire FSFI ne comporte quant à lui aucune question sur la raison de l'absence de relation sexuelle contrairement au SAQ (figure 5. FSFI). Par ailleurs, dans le FSFI chaque item est coté zéro quand il existe une absence d'activité sexuelle. Ce qui surestimerait la dysfonction sexuelle si l'absence d'activité sexuelle est liée à l'absence de partenaire et non à un problème sexuel. Autrement dit, le FSFI ne distingue pas l'absence de relation sexuelle par absence de partenaire ou pour une autre raison.

Dorénavant, pour mieux capter la réalité et éviter ce biais de calcul, il sera judicieux à l'avenir de calculer le SAQ si la cause de l'inactivité sexuelle est la dyspareunie (et du coup un score à zéro serait informatif).

3. Dans le cadre de l'endométriose, il semble que le FSFI soit plus souvent utilisé dans le cadre des traitements médicaux et que le SAQ soit plutôt utilisé dans le cadre des traitements chirurgicaux. Il serait intéressant dans un projet ultérieur d'utiliser les 2 pour permettre un vrai comparatif et permettre un choix dans le cadre de l'endométriose.

IX.2 Perspectives

IX.2.1 Développement d'un ensemble de critères de jugement recommandés et d'un ensemble d'outils de mesure recommandés (*core outcome sets* et des *core outcome measures*) dans l'endométriose

Notre travail de Thèse ajoute une pièce au développement d'un ensemble de critères de jugement recommandés permettant de mieux comparer les travaux de recherche clinique entre eux et ainsi d'améliorer la prise de décision. Plusieurs grandes spécialités cliniques se sont attelées à développer des ensembles de critères de jugement recommandés. En 2010, le projet COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) (<http://www.comet-initiative.org>) a été développé afin de faciliter le développement de ces ensembles de critères de jugement recommandés en recherche clinique [381].

L'endométriose altère la qualité de vie des patientes par les douleurs occasionnées, l'altération de la psychologie et des rapports sociaux. Une revue systématique [382] étudiant les critères de jugement, leurs outils de mesure et leur qualité dans les études randomisées avec traitement chirurgical pour l'endométriose, a montré qu'il existait une multitude de critères de jugement utilisés. Ceci conduit à une grande hétérogénéité dans l'évaluation thérapeutique et l'impossibilité de réaliser des métaanalyses.

Il n'existait pas de consensus entre les professionnels de santé ni entre les chercheurs concernant le choix des critères de jugement et les outils pour les évaluer l'impact de l'endométriose et l'impact des traitements de l'endométriose [382]. Par exemple, la dyspareunie et la qualité de vie sont évaluées respectivement par 11 et 10 outils de mesure différents [382].

La qualité de vie sexuelle était évaluée par le SAQ et le Sabbatsberg Sexual Rating Scale originel ou révisé. Cette absence de consensus conduit à des résultats parfois discordants et difficiles à comparer d'une étude à un autre. Il serait donc préférable d'identifier des critères de jugement pertinents, de les harmoniser afin de réduire cette hétérogénéité et à terme d'améliorer la prise en charge des patientes. Pour faire face à cet écueil partagé par de nombreuses spécialités de recherche clinique, certains chercheurs ont développé des ensembles de critères de jugement recommandés. Un ensemble de critères de jugement recommandés représente un ensemble de critères de jugement considérés comme le minimum incontournable qui devrait être rapporté dans une étude ou un essai clinique relatif à un domaine de recherche.

Dans le domaine de l'endométriose, une équipe d'experts internationaux et de patientes souffrant d'endométriose ont récemment collaboré pour établir *un* ensemble de critères de jugement recommandés.

Trois étapes ont été nécessaires pour constituer cet ensemble de critères de jugement recommandés :

- La première étape a permis d'élaborer une longue liste de critères de jugement potentiels grâce à une revue systématique publiée sur des essais évaluant les traitements pour l'endométriose [382].
- La deuxième étape [383] a permis de réduire cette longue liste de critères de jugement grâce à une méthode de consensus, méthode Delphi, permettant la convergence vers des résultats consensuels. Cette méthode se faisait par des enquêtes séquentielles en ligne utilisant la méthode DELPHI. Chaque participant a été invité à apporter sa contribution sur la pertinence des critères de jugement composant l'ensemble de critères de jugement recommandés.

Les participants ont reformulé les résultats pour améliorer la clarté ou la compréhension et ont parfois regroupé les critères de jugement dans un seul domaine de résultats.

- La dernière étape a permis de déterminer comment l'ensemble des critères de jugement recommandés devait être défini et mesuré.

Au cours de la deuxième étape, l'enquête Delphi a été complétée par 354 participants de 29 pays différents au tour 1. Au 2^e tour, 89 critères de jugement ont été enregistrés et évalués par 238 participants du premier tour. Au final, 13 critères de jugement ont été retenus dans le consensus final. Il s'agissait de trois critères de jugement pour les essais évaluant les traitements pour la douleur et autres symptômes associés à l'endométriose (la douleur dans sa globalité, l'amélioration du symptôme le plus gênant, la qualité de vie), 8 critères de jugements pour les essais évaluant les traitements pour l'infertilité associée avec l'endométriose (la grossesse intra-utérine confirmée par échographie, la perte de grossesse, les naissances vivantes, temps pour arriver à une grossesse avec naissance vivante, l'âge gestationnel à l'accouchement, le poids naissance, la mortalité néonatale, anomalies congénitales majeures), 2 critères de jugements pour tous les essais (les événements indésirables et la satisfaction des patientes). On peut regretter que le terme « qualité de vie sexuelle » ne soit pas identifiée à lui seul comme critère de jugement dans cet ensemble de critères de jugement recommandés. Néanmoins, en considérant que la qualité de vie sexuelle est une composante importante de la qualité de vie au sens large, ce critère de jugement devra être évalué dans les essais évaluant les traitements pour la douleur et autres symptômes associés à l'endométriose.

Au-delà du développement des ensembles de critères de jugement recommandés, la question de l'outil de mesure le plus pertinent pour évaluer un critère de jugement se pose. Ainsi, des ensembles d'outils de mesure recommandés sont également nécessaires pour guider les travaux de recherche clinique et pour les rendre comparables.

Comme dit plus haut, notre revue systématique sur 20 ans (Chapitre VIII) retrouve des variations substantielles des instruments de mesure pour évaluer les symptômes de dysfonction sexuelle de l'endométriose en fonction des études.

Il serait intéressant de choisir un seul questionnaire en fonction de ce que l'on veut évaluer dans la fonction sexuelle. Pour un score global plutôt le SAQ pour toutes les raisons précitées, pour un sous-score d'un domaine particulier (exemple désir sexuel), plutôt le FSFI.

IX.2.2 Le questionnaire sexuel comme outil numérique d'aide à la décision (contribution en santé) ?

Nelson et al [220] ont confirmé l'importance des PRO en décrivant plusieurs exemples d'utilisation des PRO dans les soins primaires et secondaires. Selon Nelson et al, voici le point de vue des patientes :

Pour la plupart des patients, il n'existe pas de méthode systématique ou efficace pour communiquer ce qui se passe en dehors de la consultation clinique, sur les besoins perçus, les symptômes, la réponse au traitement, les effets indésirables, l'effet sur la fonction et ce qui compte pour les patients et leurs familles. Tout comme les cliniciens, les patients veulent de meilleurs résultats pour les individus et pour la communauté, avec un meilleur système de soins. Les PRO permettent de combler le fossé entre la réalité clinique et le monde complexe du patient. Les PRO doivent être co-développés par les patients, le public et les professionnels de santé pour obtenir un résultat optimal. Ils devraient être intégrés au reste des informations de santé des patients. Les patients devraient pouvoir utiliser ces informations quand et où ils le souhaitent.

Notre travail s'est appuyé sur l'utilisation des questionnaires sexuels comme outils d'évaluation et critères de jugement dans les études s'intéressant aux femmes souffrant d'endométriose. Il serait souhaitable de définir un seuil pour les questionnaires les plus fréquemment utilisés

(comme le SAQ) à partir duquel un diagnostic de dysfonction sexuelle pourrait être posé (exemple FSFI<26,55).

Il serait également intéressant de définir des critères à partir desquels, il serait décidé de réaliser un traitement chirurgical. Ainsi un nomogramme décisionnel pourrait être réalisé une fois un ensemble d'outils de mesure recommandés défini pour proposer des recommandations (par exemple quand opérer ?). La définition d'une MCID pour chaque questionnaire sexuel fréquemment utilisé (ex. FSFI) pourrait permettre de vérifier la satisfaction des patientes à un traitement donné. Ceci permettrait de mettre en évidence l'efficacité d'un traitement sur la dysfonction sexuelle. De nouvelles recommandations pourraient ainsi émerger. Le questionnaire choisi pourrait alors s'intégrer dans la décision thérapeutique et dans l'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique.

Pour faciliter son utilisation, le questionnaire devra être développé sous forme digitale avec inclusion des réponses immédiatement dans une base de données informatiques.

Il faut néanmoins noter que dans notre revue systématique portant sur les 20 dernières années (objet de notre troisième article), le FSFI était plus fréquemment utilisé que le SAQ. Les éléments précédemment cités devraient permettre de promouvoir l'utilisation plus fréquente du SAQ. En effet, au-delà de sa simplicité et de la rapidité pour obtenir les réponses à ce questionnaire, le SAQ est désormais le seul à avoir subi un processus rigoureux de validation dans une population de femmes traitées pour endométriose. Trois éléments pourraient permettre d'encore améliorer ses performances : (i) définir un seuil de dysfonction sexuelle (comme c'est le cas pour le FSFI) ; (ii) pouvoir calculer un score global du SAQ y compris en cas d'inactivité sexuelle liée directement à la dyspareunie ; (iii) démontrer qu'il présente une bonne sensibilité au changement également en cas de traitement médical. Ces améliorations pourraient permettre,

à terme, de faire du SAQ un candidat solide pour intégrer un ensemble d'outils de mesure recommandés dans le domaine de l'évaluation thérapeutique de l'endométriose.

Dans le cadre de la stratégie de transformation du système de santé, le gouvernement a déployé le programme E-parcours pour accompagner la transformation numérique du parcours de santé. La numérisation des questionnaires à l'aide d'application numérique est un aspect très important de ce programme. Ces outils numériques seront une aide précieuse à la décision en santé et permettront d'obtenir de meilleurs résultats de santé face à l'augmentation des coûts des soins. Afin de mettre en place cet outil numérique dans le cadre de l'endométriose, il sera nécessaire de définir les critères de jugement de santé à mesurer. Pour cela il faudra sélectionner les critères de jugement standardisés et leurs outils de mesure standardisés qui permettront un suivi et une évaluation de la qualité des soins afin d'améliorer les pratiques médicales et les parcours des patientes. L'objectif prioritaire de ce projet est la satisfaction des patientes et l'amélioration de leur qualité de vie. Ainsi, cet outil numérique devra prendre en compte les résultats médicaux rapportés par le médecin et les éléments de qualité de vie rapportés par la patiente.

X. CONCLUSION DE LA THÈSE

Ce travail de Thèse a permis de définir la place du SAQ dans le panel d'outil d'évaluation de la fonction sexuelle chez les patientes atteintes d'endométriose. Plusieurs points importants sont à souligner :

- Sa **validation psychométrique dans cette population spécifique** a été la première étape de ce travail (premier article de Thèse, Chapitre VI). Cette validation était indispensable pour en faire un outil fiable utilisable en recherche clinique. Nous avons ainsi confirmé sa bonne sensibilité au changement, démontrant ainsi son utilité dans les études portant sur les thérapeutiques chirurgicales. Le SAQ présente une **bonne sensibilité au changement** en particulier lorsque l'option chirurgicale est retenue dans la stratégie thérapeutique.
- Le **développement d'un score unique, mesurant de façon globale la fonction sexuelle**, par sommation des items rendue possible par son caractère unidimensionnel (dans le domaine de l'endométriose) permet d'obtenir un score utile pour le suivi des patientes (1^{er} article de Thèse). Nous avons d'ailleurs utilisé ce score comme critère de jugement principal dans notre second article de Thèse dont l'objectif était d'évaluer l'effet des macroprogestatifs sur la fonction sexuelle de femmes pris en charge dans des centres experts de l'endométriose. L'utilisation de ce score unidimensionnel a ainsi permis de démontrer que l'altération de la fonction sexuelle constatée chez les femmes exposées aux macroprogestatifs est indépendante de la dyspareunie (2^e article de Thèse Chapitre VII), ce qui démontre bien la nécessité impérative d'une évaluation globale de la fonction sexuelle et non une analyse limitée à la dyspareunie. De façon intéressante, notre revue systématique (3^e travail de Thèse, Chapitre VIII) a montré qu'une majorité d'études n'utilisaient que la dyspareunie pour évaluer la fonction sexuelle.

Il faut noter que ce côté unidimensionnel a été retrouvé spécifiquement dans notre population et contraste avec le côté tridimensionnel retrouvé dans l'étude princeps sur une population différente.

- **La détermination d'une différence minimale cliniquement importante (MCID) et la démonstration de son utilité dans le cas particulier des traitements combinant la chirurgie à l'hormonothérapie** (Chapitre VI (1er article) et Chapitre VII (2ème article)) devraient permettre de promouvoir le SAQ comme principal outil d'évaluation de la fonction sexuelle en recherche clinique chez les patientes souffrant d'endométriose. En effet, la détermination d'une MCID permet d'améliorer l'évaluation des stratégies thérapeutiques en se focalisant sur l'effet ressenti par la patiente. De façon intéressante, dans notre deuxième article, les macroprogestatifs semblaient influencer le score SAQ au-delà de cette MCID. Cette MCID pourra s'intégrer comme outil numérique d'aide à la décision en santé.
- Notre revue systématique portant sur les 20 dernières années (3è travail de Thèse) a permis de produire une description précise, grâce aux critères COSMIN, des propriétés psychométriques de tous les questionnaires sexuels utilisés dans le domaine de l'endométriose. Nous fournissons ainsi un catalogue indispensable pour le choix du questionnaire sexuel dans le cadre de futures recherches et du soin. La synthèse des qualités psychométriques des différents questionnaires sexuels utilisés dans cette population spécifique fait ressortir les qualités indéniables du SAQ pour l'évaluation du traitement chirurgical, un des axes majeurs de la prise en charge de l'endométriose. Son score unidimensionnel à 10 items permet le calcul rapide et facile d'un score global (simple sommation des scores des items sans pondération). D'un autre côté, Le FSFI présente un caractère multidimensionnel et permet d'étudier plus précisément certains sous-domaines de la fonction sexuelle tels que le désir, l'excitation, la lubrification,

l'orgasme, la satisfaction. Ainsi, le FSFI permet une évaluation précise de l'effet d'un traitement médical hormonal sur chaque domaine en fonction des hypothèses physiopathologiques, ce questionnaire permettra en outre d'étudier en profondeur la sexualité des femmes souffrant d'endométriose. Enfin, le questionnaire SHOW présente également de bonnes propriétés psychométriques en particulier pour les patientes homosexuelles ou sans partenaires sexuels.

Nous prévoyons pour poursuivre ce travail de définir un seuil de dysfonction sexuelle pour le SAQ en s'appuyant sur des données de patientes témoins qui auront répondu au SAQ. Une fois ce seuil déterminé, il permettra de mieux évaluer l'efficacité de certaines techniques chirurgicales telles que la préservation des nerfs hypogastriques. En effet, le plexus hypogastrique inférieur innerve la vessie, le rectum et les organes génitaux et sa préservation pourrait avoir une influence sur la fonction sexuelle. Depuis 2016 cette technique a été employée par les chirurgiens de notre équipe. La technique avec préservation des nerfs hypogastriques (nerf *sparing*) a montré une efficacité sur les atteintes urinaires mais son intérêt pour la fonction sexuelle n'a pas encore été bien évaluée. Le travail d'évaluation de cette technique chirurgicale sera prochainement réalisé par notre équipe.

Nous prévoyons également d'évaluer la sensibilité au changement du SAQ en cas de traitement médical sur un échantillon plus important de patientes souffrant d'endométriose. En effet, le manque de puissance de notre première étude explique possiblement que nous n'ayons pas retrouvé cette caractéristique alors même que ce questionnaire avait été initialement créé pour l'évaluation de traitement médicaux. Si toutefois cette sensibilité au changement restait insuffisante, il pourrait être utile d'effectuer une validation transculturelle du SAQ en version française.

Nous prévoyons également d'utiliser ce score pour évaluer la sexualité des patientes suivies en AMP. Comme dit dans la partie introductive (Chapitre II.6), les techniques d'aide médicale à

la procréation (AMP) ont une incidence négative sur la vie sexuelle des patientes avec une baisse progressive du désir sexuel. Ces femmes signalent souvent des troubles sexuels, notamment en termes de diminution de l'intérêt sexuel, avec des troubles de l'orgasme, une moindre excitation et une altération de la lubrification [341,384]. L'infertilité et l'endométriose contribuent également à cette dysfonction sexuelle (Chapitre I). Tout ceci rend nécessaire cette évaluation de la fonction sexuelle chez ces patientes pour éviter le cercle vicieux de l'absence de rapports sexuels nécessitant l'AMP par infertilité.

Enfin, le SAQ et la MCID s'ils font partie d'un ensemble minimal d'outils de mesure recommandés, ils pourront être facilement collectés à l'aide d'un outil numérique. Ces données sous forme numérique pourront alors être facilement partagées avec les patientes et permettre l'aide à la décision et le suivi des critères de jugement pertinents.

XI. REFERENCES

- 1 Borghese B, Santulli P, Marcellin L, *et al.* [Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;**46**:156–67. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.017
- 2 Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1972;**112**:583–93. doi:10.1016/0002-9378(72)90781-8
- 3 Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;**11**:595–606. doi:10.1093/humupd/dmi029
- 4 Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, *et al.* Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;**53**:978–83. doi:10.1016/s0015-0282(16)53570-5
- 5 Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, *et al.* Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2009;**24**:1018–24. doi:10.1093/humrep/dep013
- 6 Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, *et al.* Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;**55**:759–65. doi:10.1016/s0015-0282(16)54244-7
- 7 Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, *et al.* Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;**11**:153–61. doi:10.1016/s1074-3804(05)60190-9
- 8 Graham B, Mazier WP. Diagnosis and management of endometriosis of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1988;**31**:952–6. doi:10.1007/BF02554893
- 9 Collin GR, Russell JC. Endometriosis of the colon. Its diagnosis and management. *Am Surg* 1990;**56**:275–9.
- 10 Coronado C, Franklin RR, Lotze EC, *et al.* Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis. *Fertil Steril* 1990;**53**:411–6. doi:10.1016/s0015-0282(16)53332-9
- 11 Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1994;**37**:747–53. doi:10.1007/BF02050136
- 12 Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;**24**:235–58.
- 13 Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;**362**:2389–98. doi:10.1056/NEJMcp1000274
- 14 Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, *et al.* Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;**51**:1–15. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
- 15 Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020;**382**:1244–56. doi:10.1056/NEJMra1810764
- 16 Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;**98**:591–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
- 17 Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, *et al.* High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009;**92**:68–74. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.04.056
- 18 Balasch J, Creus M, Fábregues F, *et al.* Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl* 1996;**11**:387–91. doi:10.1093/humrep/11.2.387

- 19 Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, *et al.* Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;**10**:261–75. doi:10.1038/nrendo.2013.255
- 20 Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009;**360**:268–79. doi:10.1056/NEJMr0804690
- 21 Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells Dayt Ohio* 2007;**25**:2082–6. doi:10.1634/stemcells.2006-0828
- 22 Symons LK, Miller JE, Kay VR, *et al.* The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med* 2018;**24**:748–62. doi:10.1016/j.molmed.2018.07.004
- 23 Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, *et al.* Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;**10**:261–75. doi:10.1038/nrendo.2013.255
- 24 Viganò P, Somigliana E, Panina P, *et al.* Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update* 2012;**18**:248–59. doi:10.1093/humupd/dms001
- 25 Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, *et al.* Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004;**160**:784–96. doi:10.1093/aje/kwh275
- 26 Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GMB. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005;**84**:1366–74. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.05.029
- 27 Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, *et al.* “Here comes the sun”: pigmentary traits and sun habits in women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;**25**:728–33. doi:10.1093/humrep/dep453
- 28 Lafay Pilet M-C, Schneider A, Borghese B, *et al.* Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case-control study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;**27**:265–72. doi:10.1093/humrep/der346
- 29 Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, *et al.* Body mass index in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;**121**:94–8. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.11.019
- 30 Kvaskoff M, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, *et al.* Endometriosis risk in relation to naevi, freckles and skin sensitivity to sun exposure: the French E3N cohort. *Int J Epidemiol* 2009;**38**:1143–53. doi:10.1093/ije/dyp175
- 31 Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, *et al.* A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;**25**:1325–34. doi:10.1093/humrep/deq039
- 32 Hans Evers JLH. Is adolescent endometriosis a progressive disease that needs to be diagnosed and treated? *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;**28**:2023. doi:10.1093/humrep/det298
- 33 Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson J-B, *et al.* Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;**78**:719–26.
- 34 Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, *et al.* Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;**6**:429–34.
- 35 D’Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, *et al.* Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;**21**:243–54. doi:10.1055/s-2003-41330
- 36 Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, *et al.* Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* 2006;**195**:1303–10. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.068
- 37 Dunselman G a. J, Vermeulen N, Becker C, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2014;**29**:400–12. doi:10.1093/humrep/det457
- 38 Mabrouk M, Montanari G, Di Donato N, *et al.* What is the impact on sexual function of laparoscopic treatment and subsequent combined oral contraceptive therapy in women with deep infiltrating endometriosis? *J Sex Med* 2012;**9**:770–8. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02593.x
- 39 Setälä M, Härkki P, Matomäki J, *et al.* Sexual functioning, quality of life and pelvic

- pain 12 months after endometriosis surgery including vaginal resection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;**91**:692–8. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01394.x
- 40 Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, *et al.* Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. *J Sex Med* 2011;**8**:497–503. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01976.x
- 41 Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. *J Clin Nurs* 2005;**14**:1124–32. doi:10.1111/j.1365-2702.2005.01231.x
- 42 Denny E. Women's experience of endometriosis. *J Adv Nurs* 2004;**46**:641–8. doi:10.1111/j.1365-2648.2004.03055.x
- 43 Nnoaham KE, Sivananthan S, Hummelshoj L, *et al.* MULTI-CENTRE STUDIES OF THE GLOBAL IMPACT OF ENDOMETRIOSIS AND THE PREDICTIVE VALUE OF ASSOCIATED SYMPTOMS. *J Endometr* 2009;**1**:36–45.
- 44 Gao X, Yeh Y-C, Outley J, *et al.* Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin* 2006;**22**:1787–97. doi:10.1185/030079906X121084
- 45 Fourquet J, Báez L, Figueroa M, *et al.* Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril* 2011;**96**:107–12. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.04.095
- 46 Fourquet J, Gao X, Zavala D, *et al.* Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril* 2010;**93**:2424–8. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.017
- 47 Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, *et al.* Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;**96**:366–373.e8. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
- 48 Sepulcri R de P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;**142**:53–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2008.09.003
- 49 Renouvel F, Fauconnier A, Pilkington H, *et al.* [Linguistic adaptation of the endometriosis health profile 5: EHP 5]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009;**38**:404–10. doi:10.1016/j.jgyn.2009.05.003
- 50 Jones GL, Kennedy SH, Jenkinson C. Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;**187**:501–11.
- 51 Low WY, Edelman RJ, Sutton C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *J Psychosom Res* 1993;**37**:111–6. doi:10.1016/0022-3999(93)90077-s
- 52 Anaf V, Simon P, El Nakadi I, *et al.* Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod Oxf Engl* 2000;**15**:1744–50. doi:10.1093/humrep/15.8.1744
- 53 Fauconnier A, Huchon C, Fritel X, *et al.* Aspects cliniques de l'endométriose. In: *EMC Gynécologie*. 2014. 1–13.
- 54 Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, *et al.* Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;**65**:299–304.
- 55 Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson J-B, *et al.* Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003;**18**:760–6. doi:10.1093/humrep/deg152
- 56 Chopin N, Vieira M, Borghese B, *et al.* Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;**12**:106–12. doi:10.1016/j.jmig.2005.01.015
- 57 Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, *et al.* Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril* 2005;**83**:573–9.

doi:10.1016/j.fertnstert.2004.07.973

- 58 Butler-Manuel SA, Buttery LD, A'Hern RP, *et al.* Pelvic nerve plexus trauma at radical hysterectomy and simple hysterectomy: the nerve content of the uterine supporting ligaments. *Cancer* 2000;**89**:834–41. doi:10.1002/1097-0142(20000815)89:4<834::aid-cncr16>3.0.co;2-7
- 59 Butler-Manuel SA, Buttery LDK, A'Hern RP, *et al.* Pelvic nerve plexus trauma at radical and simple hysterectomy: a quantitative study of nerve types in the uterine supporting ligaments. *J Soc Gynecol Investig* 2002;**9**:47–56. doi:10.1016/s1071-5576(01)00145-9
- 60 Koike H, Egawa H, Ohtsuka T, *et al.* Correlation between dysmenorrheic severity and prostaglandin production in women with endometriosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992;**46**:133–7. doi:10.1016/0952-3278(92)90219-9
- 61 Bonte H, Chapron C, Vieira M, *et al.* Histologic appearance of endometriosis infiltrating uterosacral ligaments in women with painful symptoms. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;**9**:519–24. doi:10.1016/s1074-3804(05)60530-0
- 62 Roman H, Vassilieff M, Gourcerol G, *et al.* Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011;**26**:274–81. doi:10.1093/humrep/deq332
- 63 Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, *et al.* ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005;**20**:2698–704. doi:10.1093/humrep/dei135
- 64 Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2011;**17**:327–46. doi:10.1093/humupd/dmq050
- 65 Berkley KJ, Dmitrieva N, Curtis KS, *et al.* Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:11094–8. doi:10.1073/pnas.0403663101
- 66 Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science* 2005;**308**:1587–9. doi:10.1126/science.1111445
- 67 Anaf V, Simon P, El Nakadi I, *et al.* Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2002;**17**:1895–900.
- 68 Ramer MS, Bisby MA. Adrenergic innervation of rat sensory ganglia following proximal or distal painful sciatic neuropathy: distinct mechanisms revealed by anti-NGF treatment. *Eur J Neurosci* 1999;**11**:837–46. doi:10.1046/j.1460-9568.1999.00491.x
- 69 Cervero F, Jänig W. Visceral nociceptors: a new world order? *Trends Neurosci* 1992;**15**:374–8. doi:10.1016/0166-2236(92)90182-8
- 70 Michaelis M, Häbler HJ, Jänig W. Silent afferents: a separate class of primary afferents? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;**23**:99–105. doi:10.1111/j.1440-1681.1996.tb02579.x
- 71 Gebhart GF. Peripheral contributions to visceral hyperalgesia. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol* 1999;**13 Suppl A**:37A–41A. doi:10.1155/1999/730765
- 72 Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;**306**:686–8. doi:10.1038/306686a0
- 73 Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, *et al.* Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2003;**4**:372–80. doi:10.1016/s1526-5900(03)00720-x
- 74 Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, *et al.* Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;**52**:259–85. doi:10.1016/0304-3959(93)90161-h
- 75 Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, *et al.* Blood biomarkers for the non-invasive

- diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;:CD012179. doi:10.1002/14651858.CD012179
- 76 Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, *et al.* Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;**76**:929–35. doi:10.1016/s0015-0282(01)02736-4
 - 77 Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, *et al.* Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009591. doi:10.1002/14651858.CD009591.pub2
 - 78 Thomassin-Naggara I, Bendifallah S, Rousset P, *et al.* [Diagnostic performance of MR imaging, coloscan and MRI/CT enterography for the diagnosis of pelvic endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;**46**:177–84. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.023
 - 79 Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;**67**:817–21. doi:10.1016/s0015-0282(97)81391-x
 - 80 Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;**11**:595–606. doi:10.1093/humupd/dmi029
 - 81 Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;**10**:137–62. doi:10.1089/152460901300039485
 - 82 Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, *et al.* Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;**22**:275–306. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.10.001
 - 83 Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, *et al.* Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009;**69**:649–75. doi:10.2165/00003495-200969060-00002
 - 84 Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;**68**:393–401. doi:10.1016/s0015-0282(97)00193-3
 - 85 Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995;**98**:104S–110S. doi:10.1016/s0002-9343(99)80067-9
 - 86 Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006;**12**:169–78. doi:10.1093/humupd/dmi046
 - 87 Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, *et al.* Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med* 2019;**16**:1681–95. doi:10.1016/j.jsxm.2019.08.005
 - 88 Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, *et al.* Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 2013;**34**:171–208. doi:10.1210/er.2012-1008
 - 89 Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2013;**19**:406–18. doi:10.1093/humupd/dmt010
 - 90 Prentice A. Regular review: Endometriosis. *BMJ* 2001;**323**:93–5. doi:10.1136/bmj.323.7304.93
 - 91 Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, *et al.* “Waiting for Godot”: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011;**26**:3–13. doi:10.1093/humrep/deq302
 - 92 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;**90**:S260–269. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.057
 - 93 Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium.

- Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;**28**:1552–68. doi:10.1093/humrep/det050
- 94 Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD008475. doi:10.1002/14651858.CD008475.pub2
- 95 Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD008475. doi:10.1002/14651858.CD008475.pub2
- 96 Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, *et al.* Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005;**20**:1993–8. doi:10.1093/humrep/deh869
- 97 Stratton P, Sinaii N, Segars J, *et al.* Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;**111**:88–96. doi:10.1097/01.AOG.0000297307.35024.b5
- 98 Acién P, Quereda F, Campos A, *et al.* Use of intraperitoneal interferon alpha-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2002;**78**:705–11. doi:10.1016/s0015-0282(02)03330-7
- 99 Acién P, Quereda FJ, Gómez-Torres M-J, *et al.* GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2003;**55**:96–104. doi:10.1159/000070181
- 100 Vercellini P, Carmignani L, Rubino T, *et al.* Surgery for deep endometriosis: a pathogenesis-oriented approach. *Gynecol Obstet Invest* 2009;**68**:88–103. doi:10.1159/000219946
- 101 Roman H. Laparoscopic Sclerotherapy of Large Endometriomas: Is It a Reasonable Approach? *J Minim Invasive Gynecol* 2020;**27**:1223–4. doi:10.1016/j.jmig.2020.05.011
- 102 Bendifallah S, Puchar A, Vesale E, *et al.* Surgical Outcomes after Colorectal Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2021;**28**:453–66. doi:10.1016/j.jmig.2020.08.015
- 103 Nezhat C, Hajhosseini B, King LP. Laparoscopic management of bowel endometriosis: predictors of severe disease and recurrence. *JSLs* 2011;**15**:431–8. doi:10.4293/108680811X13176785203752
- 104 Mohr C, Nezhat FR, Nezhat CH, *et al.* Fertility considerations in laparoscopic treatment of infiltrative bowel endometriosis. *JSLs* 2005;**9**:16–24.
- 105 De Cicco C, Corona R, Schonman R, *et al.* Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2011;**118**:285–91. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02744.x
- 106 Kemper KJ, Sarah R, Silver-Highfield E, *et al.* On pins and needles? Pediatric pain patients' experience with acupuncture. *Pediatrics* 2000;**105**:941–7.
- 107 Zhu X, Hamilton KD, McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;:CD007864. doi:10.1002/14651858.CD007864.pub2
- 108 Bina F, Soleymani S, Toliat T, *et al.* Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. *Pharmacol Res* 2019;**139**:76–90. doi:10.1016/j.phrs.2018.11.008
- 109 Grace VM. Problems women patients experience in the medical encounter for chronic pelvic pain: a New Zealand study. *Health Care Women Int* 1995;**16**:509–19. doi:10.1080/07399339509516206
- 110 Wang CY. Coping with endometriosis. *Lancet Lond Engl* 2004;**364**:1800. doi:10.1016/S0140-6736(04)17404-7

- 111 Culley L, Law C, Hudson N, *et al.* The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update* 2013;**19**:625–39. doi:10.1093/humupd/dmt027
- 112 Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, *et al.* Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;**96**:366–373.e8. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
- 113 Petrelluzzi KFS, Garcia MC, Petta CA, *et al.* Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress Amst Neth* 2008;**11**:390–7. doi:10.1080/10253890701840610
- 114 Siedentopf F, Tariverdian N, Rucke M, *et al.* Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989 2008;**60**:449–61. doi:10.1111/j.1600-0897.2008.00644.x
- 115 Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, *et al.* The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;**27**:1292–9. doi:10.1093/humrep/des073
- 116 Lorençatto C, Petta CA, Navarro MJ, *et al.* Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;**85**:88–92. doi:10.1080/00016340500456118
- 117 Siedentopf F, Tariverdian N, Rucke M, *et al.* Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989 2008;**60**:449–61. doi:10.1111/j.1600-0897.2008.00644.x
- 118 Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2004;**25**:123–33.
- 119 Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, *et al.* Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;**88**:914–9. doi:10.1080/00016340903108308
- 120 Gilmour JA, Huntington A, Wilson HV. The impact of endometriosis on work and social participation. *Int J Nurs Pract* 2008;**14**:443–8. doi:10.1111/j.1440-172X.2008.00718.x
- 121 Basson R. The female sexual response: a different model. *J Sex Marital Ther* 2000;**26**:51–65. doi:10.1080/009262300278641
- 122 Basson R, Berman J, Burnett A, *et al.* Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000;**163**:888–93.
- 123 Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, *et al.* Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2008;**115**:1382–91. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x
- 124 Basson R, Leiblum S, Brotto L, *et al.* Revised definitions of women's sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004;**1**:40–8. doi:10.1111/j.1743-6109.2004.10107.x
- 125 Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, *et al.* Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004;**1**:35–9. doi:10.1111/j.1743-6109.2004.10106.x
- 126 Fairbanks F, Abdo CH, Barakat EC, *et al.* Endometriosis doubles the risk of sexual dysfunction: a cross-sectional study in a large amount of patients. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2017;**33**:544–7. doi:10.1080/09513590.2017.1302421
- 127 Orley J, Kuyken W. The development of the World Health Organization Quality of Life assessment instrument (the WHOQOL). In: *Quality of life assessment: International perspectives*. Germany: : Heidelberg 1994. 41–60.
- 128 Vercellini P, Fedele L, Aimi G, *et al.* Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod Oxf Engl* 2007;**22**:266–71. doi:10.1093/humrep/del339
- 129 Vercellini P, Somigliana E, Buggio L, *et al.* "I can't get no satisfaction": deep

- dyspareunia and sexual functioning in women with rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2012;**98**:1503-1511.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1129
- 130 Cozzolino M, Magro-Malosso ER, Tofani L, *et al.* Evaluation of sexual function in women with deep infiltrating endometriosis. *Sex Reprod Healthc Off J Swed Assoc Midwives* 2018;**16**:6–9. doi:10.1016/j.srhc.2017.12.005
- 131 Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, *et al.* Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *J Sex Med* 2013;**10**:1559–66. doi:10.1111/jsm.12133
- 132 Jia S, Leng J, Sun P, *et al.* Prevalence and associated factors of female sexual dysfunction in women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2013;**121**:601–6. doi:10.1097/AOG.0b013e3182835777
- 133 Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia: causes, treatments, and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;**20**:394–9. doi:10.1097/GCO.0b013e328305b9ca
- 134 Vercellini P. Endometriosis: what a pain it is. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;**15**:251–61. doi:10.1055/s-2008-1068755
- 135 ter Kuile MM, Weijenborg PTM, Spinhoven P. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. *J Sex Med* 2010;**7**:1901–10. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01414.x
- 136 Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, *et al.* The natural history of interstitial cystitis: a survey of 374 patients. *J Urol* 1993;**149**:465–9. doi:10.1016/s0022-5347(17)36120-7
- 137 Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, *et al.* Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 2002;**60**:573–8. doi:10.1016/s0090-4295(02)01829-0
- 138 Fauconnier A, Dubuisson J-B, Foulot H, *et al.* Mobile uterine retroversion is associated with dyspareunia and dysmenorrhea in an unselected population of women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;**127**:252–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.11.026
- 139 Basson R. The recurrent pain and sexual sequelae of provoked vestibulodynia: a perpetuating cycle. *J Sex Med* 2012;**9**:2077–92. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02803.x
- 140 Barbara G, Facchin F, Buggio L, *et al.* What Is Known and Unknown About the Association Between Endometriosis and Sexual Functioning: A Systematic Review of the Literature. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2017;**24**:1566–76. doi:10.1177/1933719117707054
- 141 Fritzer N, Haas D, Oppelt P, *et al.* More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;**169**:392–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.04.001
- 142 Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;**33**:189–93. doi:10.1783/147118907781004831
- 143 De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, *et al.* Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;**31**:2577–86. doi:10.1093/humrep/dew215
- 144 Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, *et al.* Do women with endometriosis have to worry about sex? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**179**:69–74. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.05.022
- 145 Elmerstig E, Wijma B, Berterö C. Why do young women continue to have sexual intercourse despite pain? *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med* 2008;**43**:357–63. doi:10.1016/j.jadohealth.2008.02.011
- 146 Desrochers G, Bergeron S, Khalifé S, *et al.* Fear avoidance and self-efficacy in relation to pain and sexual impairment in women with provoked vestibulodynia. *Clin J Pain*

- 2009;**25**:520–7. doi:10.1097/AJP.0b013e31819976e3
- 147 Norinho P, Martins MM, Ferreira H. A systematic review on the effects of endometriosis on sexuality and couple's relationship. *Facts Views Vis ObGyn* 2020;**12**:197–205.
- 148 Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, *et al.* Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2007;**22**:1142–8. doi:10.1093/humrep/del465
- 149 Colwell HH, Mathias SD, Pasta DJ, *et al.* A health-related quality-of-life instrument for symptomatic patients with endometriosis: a validation study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;**179**:47–55.
- 150 Meana M, Lykins A. Negative affect and somatically focused anxiety in young women reporting pain with intercourse. *J Sex Res* 2009;**46**:80–8. doi:10.1080/00224490802624422
- 151 Fernandez I, Reid C, Dziurawiec S. Living with endometriosis: the perspective of male partners. *J Psychosom Res* 2006;**61**:433–8. doi:10.1016/j.jpsychores.2006.06.003
- 152 Strzempko Butt F, Chesla C. Relational patterns of couples living with chronic pelvic pain from endometriosis. *Qual Health Res* 2007;**17**:571–85. doi:10.1177/1049732307299907
- 153 Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;**39**:535–49. doi:10.1016/j.ogc.2012.10.002
- 154 Huyghe E, Bonal M, Daudin M, *et al.* [Sexual dysfunctions and infertility]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2013;**23**:745–51. doi:10.1016/j.purol.2013.02.004
- 155 Ohl J, Reder F, Fernandez A, *et al.* [Impact of infertility and assisted reproductive techniques on sexuality]. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;**37**:25–32. doi:10.1016/j.gyobfe.2008.08.012
- 156 Piva I, Lo Monte G, Graziano A, *et al.* A literature review on the relationship between infertility and sexual dysfunction: does fun end with baby making? *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept* 2014;**19**:231–7. doi:10.3109/13625187.2014.919379
- 157 Ashraf D-M, Ali D, Azadeh D-M. Effect of Infertility on Sexual Function: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res JCDR* 2015;**9**:QC01-03. doi:10.7860/JCDR/2015/11148.5934
- 158 Smith NK, Madeira J, Millard HR. Sexual function and fertility quality of life in women using in vitro fertilization. *J Sex Med* 2015;**12**:985–93. doi:10.1111/jsm.12824
- 159 Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;:CD002122. doi:10.1002/14651858.CD002122.pub2
- 160 Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, *et al.* Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 1987;**1**:13–23. doi:10.3109/09513598709082692
- 161 Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, *et al.* Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;**175**:396–401. doi:10.1016/s0002-9378(96)70152-7
- 162 Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. Gestrinone Italian Study Group. *Fertil Steril* 1996;**66**:911–9. doi:10.1016/s0015-0282(16)58682-8
- 163 Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;**80**:628–37.

- 164 Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, *et al.* Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;**77**:52–61.
- 165 Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, *et al.* Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril* 2016;**105**:734-743.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
- 166 Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, *et al.* Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod Oxf Engl* 2012;**27**:3450–9. doi:10.1093/humrep/des313
- 167 Casey PM, MacLaughlin KL, Faubion SS. Impact of Contraception on Female Sexual Function. *J Womens Health* 2002 2017;**26**:207–13. doi:10.1089/jwh.2015.5703
- 168 Graham CA, Sherwin BB. The relationship between mood and sexuality in women using an oral contraceptive as a treatment for premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 1993;**18**:273–81. doi:10.1016/0306-4530(93)90024-f
- 169 Zethraeus N, Dreber A, Ranehill E, *et al.* Combined Oral Contraceptives and Sexual Function in Women-a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;**101**:4046–53. doi:10.1210/jc.2016-2032
- 170 Sanders SA, Graham CA, Bass JL, *et al.* A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception* 2001;**64**:51–8. doi:10.1016/s0010-7824(01)00218-9
- 171 Cirkel U, Ochs H, Schneider HP. A randomized, comparative trial of triptorelin depot (D-Trp6-LHRH) and danazol in the treatment of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;**59**:61–9. doi:10.1016/0028-2243(94)02016-8
- 172 Mettler L, Steinmüller H, Schachner-Wünschmann E. Experience with a depot GnRH-agonist (Zoladex) in the treatment of genital endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 1991;**6**:694–8. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137410
- 173 Zimmerman Y, Eijkemans MJC, Coelingh Bennink HJT, *et al.* The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;**20**:76–105. doi:10.1093/humupd/dmt038
- 174 Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, *et al.* Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:5226–33. doi:10.1210/jc.2004-1747
- 175 Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept* 2013;**18**:27–43. doi:10.3109/13625187.2012.728643
- 176 Graham CA, Bancroft J, Doll HA, *et al.* Does oral contraceptive-induced reduction in free testosterone adversely affect the sexuality or mood of women? *Psychoneuroendocrinology* 2007;**32**:246–55. doi:10.1016/j.psyneuen.2006.12.011
- 177 Caruso S, Agnello C, Intelisano G, *et al.* Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception* 2005;**72**:19–23. doi:10.1016/j.contraception.2005.02.002
- 178 Caruso S, Rugolo S, Agnello C, *et al.* Quality of sexual life in hyperandrogenic women treated with an oral contraceptive containing chlormadinone acetate. *J Sex Med* 2009;**6**:3376–84. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01529.x
- 179 Caruso S, Agnello C, Romano M, *et al.* Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. *J Sex Med* 2011;**8**:2841–50. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02409.x
- 180 Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, *et al.* The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003;**18**:1922–7.

- 181 Perneger TV, Leplège A, Etter JF, *et al.* Validation of a French-language version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in young healthy adults. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**:1051–60. doi:10.1016/0895-4356(94)00227-h
- 182 Aubry G, Panel P, Thiollier G, *et al.* Measuring health-related quality of life in women with endometriosis: comparing the clinimetric properties of the Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) and the EuroQol-5D (EQ-5D). *Hum Reprod Oxf Engl* 2017;:1–12. doi:10.1093/humrep/dex057
- 183 Fauconnier A, Huchon C, Chaillou L, *et al.* Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2017;**26**:213–20. doi:10.1007/s11136-016-1346-y
- 184 Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, *et al.* Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2006;**21**:1243–7. doi:10.1093/humrep/dei491
- 185 Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, *et al.* Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012;**98**:564–71. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061
- 186 Chapron C, Dubuisson JB, Fritel X, *et al.* Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;**6**:31–7.
- 187 Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopic treatment of deep endometriosis located on the uterosacral ligaments. *Hum Reprod Oxf Engl* 1996;**11**:868–73. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a019268
- 188 Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, *et al.* The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update* 2009;**15**:177–88. doi:10.1093/humupd/dmn062
- 189 Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A, *et al.* Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. *Ann Surg* 2014;**259**:522–31. doi:10.1097/SLA.0b013e31828dfc5c
- 190 Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001;**76**:358–65.
- 191 Kössi J, Setälä M, Mäkinen J, *et al.* Quality of life and sexual function 1 year after laparoscopic rectosigmoid resection for endometriosis. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2013;**15**:102–8. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03111.x
- 192 Van den Broeck U, Meuleman C, Tomassetti C, *et al.* Effect of laparoscopic surgery for moderate and severe endometriosis on depression, relationship satisfaction and sexual functioning: comparison of patients with and without bowel resection. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;**28**:2389–97. doi:10.1093/humrep/det260
- 193 Jones KD, Sutton C. Patient satisfaction and changes in pain scores after ablative laparoscopic surgery for stage III-IV endometriosis and endometriotic cysts. *Fertil Steril* 2003;**79**:1086–90. doi:10.1016/s0015-0282(02)04957-9
- 194 Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2000;**107**:44–54.
- 195 Abbott J, Hawe J, Hunter D, *et al.* Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;**82**:878–84. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.03.046
- 196 Fritzer N, Tammaa A, Haas D, *et al.* When sex is not on fire: a prospective multicentre study evaluating the short-term effects of radical resection of endometriosis on quality of sex life and dyspareunia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;**197**:36–40. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.11.007

- 197 Anaf V, Simon P, El Nakadi I, *et al.* Impact of surgical resection of rectovaginal pouch of douglas endometriotic nodules on pelvic pain and some elements of patients' sex life. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;**8**:55–60. doi:10.1016/s1074-3804(05)60549-x
- 198 Lyons SD, Chew SSB, Thomson AJM, *et al.* Clinical and quality-of-life outcomes after fertility-sparing laparoscopic surgery with bowel resection for severe endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;**13**:436–41. doi:10.1016/j.jmig.2006.05.009
- 199 Meuleman C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, *et al.* Outcome after multidisciplinary CO2 laser laparoscopic excision of deep infiltrating colorectal endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2009;**18**:282–9. doi:10.1016/s1472-6483(10)60267-2
- 200 Fritzer N, Hudelist G. Love is a pain? Quality of sex life after surgical resection of endometriosis: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;**209**:72–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.04.036
- 201 Havenga K, Enker WE, McDermott K, *et al.* Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996;**182**:495–502.
- 202 Ret Dávalos ML, De Cicco C, D'Hoore A, *et al.* Outcome after rectum or sigmoid resection: a review for gynecologists. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;**14**:33–8. doi:10.1016/j.jmig.2006.07.015
- 203 Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, *et al.* Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc* 2012;**26**:2029–45. doi:10.1007/s00464-012-2153-3
- 204 Che X, Huang X, Zhang J, *et al.* Is nerve-sparing surgery suitable for deeply infiltrating endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**175**:87–91. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.01.027
- 205 Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, *et al.* Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? *Hum Reprod Oxf Engl* 2006;**21**:774–81. doi:10.1093/humrep/dei324
- 206 Che X, Huang X, Zhang J, *et al.* Is nerve-sparing surgery suitable for deeply infiltrating endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**175**:87–91. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.01.027
- 207 Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels. *Control Clin Trials* 2004;**25**:535–52. doi:10.1016/j.cct.2004.09.003
- 208 Patrick DL, Chiang YP. Measurement of health outcomes in treatment effectiveness evaluations: conceptual and methodological challenges. *Med Care* 2000;**38**:II14-25. doi:10.1097/00005650-200009002-00005
- 209 Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995;**273**:59–65.
- 210 Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001;**38**:633–8. doi:10.1067/mem.2001.118863
- 211 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;**67**:361–70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- 212 Kumar RN, Hass SL, Li JZ, *et al.* Validation of the Health-Related Productivity Questionnaire Diary (HRPQ-D) on a sample of patients with infectious mononucleosis: results from a phase 1 multicenter clinical trial. *J Occup Environ Med* 2003;**45**:899–907. doi:10.1097/01.jom.0000083039.56116.79
- 213 Partridge N, Scadding J. The James Lind Alliance: patients and clinicians should jointly identify their priorities for clinical trials. *Lancet Lond Engl* 2004;**364**:1923–4.

doi:10.1016/S0140-6736(04)17494-1

214 Selby JV, Beal AC, Frank L. The Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) national priorities for research and initial research agenda. *JAMA* 2012;**307**:1583–4. doi:10.1001/jama.2012.500

215 Weiss GB. Paternalism modernised. *J Med Ethics* 1985;**11**:184–7. doi:10.1136/jme.11.4.184

216 Rodriguez-Orsorio CA, Dominguez-Cherit G. Medical decision making: paternalism versus patient-centered (autonomous) care. *Curr Opin Crit Care* 2008;**14**:708–13. doi:10.1097/MCC.0b013e328315a611

217 Carr A, Hewlett S, Hughes R, *et al.* Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *J Rheumatol* 2003;**30**:880–3.

218 Fauconnier A, Staraci S, Huchon C, *et al.* Comparison of patient- and physician-based descriptions of symptoms of endometriosis: a qualitative study. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;**28**:2686–94. doi:10.1093/humrep/det310

219 Doward LC, McKenna SP. Defining patient-reported outcomes. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2004;**7 Suppl 1**:S4-8. doi:10.1111/j.1524-4733.2004.7s102.x

220 Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, *et al.* Patient reported outcome measures in practice. *BMJ* 2015;**350**:g7818. doi:10.1136/bmj.g7818

221 U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006;**4**:79. doi:10.1186/1477-7525-4-79

222 Acquadro C, Berzon R, Dubois D, *et al.* Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2003;**6**:522–31. doi:10.1046/j.1524-4733.2003.65309.x

223 FALISSARD B. *Mesurer la subjectivité en santé. Perspective méthodologique et statistique*. 2^e édition.

224 Falissard B. Valider un instrument de mesure subjective. In: *Mesurer la subjectivité en santé. Perspective méthodologique et statistique*. Masson 2008.

225 Mokkink LB, Prinsen CAC, Bouter LM, *et al.* The CONsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument. *Braz J Phys Ther* 2016;**20**:105–13. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0143

226 Gagnier JJ. Patient reported outcomes in orthopaedics. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc* 2017;**35**:2098–108. doi:10.1002/jor.23604

227 Terwee CB, Bot SDM, de Boer MR, *et al.* Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;**60**:34–42. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.03.012

228 Fletcher A, Gore S, Jones D, *et al.* Quality of life measures in health care. II: Design, analysis, and interpretation. *BMJ* 1992;**305**:1145–8.

229 Bourdel N, Alves J, Pickering G, *et al.* Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update* 2015;**21**:136–52. doi:10.1093/humupd/dmu046

230 Gerlinger C, Faustmann T, Hassall JJ, *et al.* Treatment of endometriosis in different ethnic populations: a meta-analysis of two clinical trials. *BMC Womens Health* 2012;**12**:9. doi:10.1186/1472-6874-12-9

- 231 Biberoglu KO, Behrman SJ. Dosage aspects of danazol therapy in endometriosis: short-term and long-term effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 1981;**139**:645–54. doi:10.1016/0002-9378(81)90478-6
- 232 Deal LS, DiBenedetti DB, Williams VS, *et al.* The development and validation of the daily electronic Endometriosis Pain and Bleeding Diary. *Health Qual Life Outcomes* 2010;**8**:64. doi:10.1186/1477-7525-8-64
- 233 Chapron C, Barakat H, Fritel X, *et al.* Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005;**20**:507–13. doi:10.1093/humrep/deh627
- 234 Fauconnier A, Staraci S, Daraï E, *et al.* A self-administered questionnaire to measure the painful symptoms of endometriosis: Results of a modified DELPHI survey of patients and physicians. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;**47**:69–79. doi:10.1016/j.jogoh.2017.11.003
- 235 Boivin J, Takefman J, Braverman A. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011;**26**:2084–91. doi:10.1093/humrep/der171
- 236 Pokrzywinski RM, Soliman AM, Chen J, *et al.* Psychometric assessment of the health-related productivity questionnaire (HRPQ) among women with endometriosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020;**20**:531–9. doi:10.1080/14737167.2019.1662301
- 237 Leplège A, Ecosse E, Verdier A, *et al.* The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998;**51**:1013–23. doi:10.1016/s0895-4356(98)00093-6
- 238 Stull DE, Wasiak R, Kreif N, *et al.* Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2014;**23**:103–17. doi:10.1007/s11136-013-0442-5
- 239 EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy Amst Neth* 1990;**16**:199–208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9
- 240 Chevalier J, de Pourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care* 2013;**14**:57–66. doi:10.1007/s10198-011-0351-x
- 241 Mehdizadeh Kashi A, Moradi Y, Chaichian S, *et al.* Application of the World Health Organization Quality of Life Instrument, Short Form (WHOQOL-BREF) to patients with endometriosis. *Obstet Gynecol Sci* 2018;**61**:598–604. doi:10.5468/ogs.2018.61.5.598
- 242 Chmaj-Wierzchowska K, Rzymiski P, Wojciechowska M, *et al.* Health-related quality of life (Nottingham Health Profile) in patients with endometriomas: correlation with clinical variables and self-reported limitations. *Arch Med Sci AMS* 2020;**16**:584–91. doi:10.5114/aoms.2019.82744
- 243 Bodner CH, Garratt AM, Ratcliffe J, *et al.* Measuring health-related quality of life outcomes in women with endometriosis--results of the Gynaecology Audit Project in Scotland. *Health Bull (Edinb)* 1997;**55**:109–17.
- 244 Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2004;**13**:705–13. doi:10.1023/B:QURE.0000021316.79349.af
- 245 Selvi Dogan F, Cottenet J, Douvier S, *et al.* [Quality of life after deep pelvic endometriosis surgery: Evaluation of a French version of the EHP-30]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;**45**:249–56. doi:10.1016/j.jgyn.2015.06.007
- 246 Chauvet P, Auclair C, Mourgues C, *et al.* Psychometric properties of the French version of the Endometriosis Health Profile-30, a health-related quality of life instrument. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;**46**:235–42. doi:10.1016/j.jogoh.2017.02.004
- 247 Jones G, Kennedy S, Barnard A, *et al.* Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol* 2001;**98**:258–64.

- 248 Jones G, Jenkinson C, Taylor N, *et al.* Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. *Hum Reprod Oxf Engl* 2006;**21**:2686–93. doi:10.1093/humrep/del231
- 249 Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2004;**13**:705–13. doi:10.1023/B:QURE.0000021316.79349.af
- 250 Jones G, Kennedy S, Barnard A, *et al.* Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol* 2001;**98**:258–64.
- 251 Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-5. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2004;**13**:695–704. doi:10.1023/B:QURE.0000021321.48041.0e
- 252 Rosen R, Brown C, Heiman J, *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;**26**:191–208. doi:10.1080/009262300278597
- 253 Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther* 2003;**29**:39–46. doi:10.1080/713847100
- 254 Sidi H, Abdullah N, Puteh SEW, *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): validation of the Malay version. *J Sex Med* 2007;**4**:1642–54. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00476.x
- 255 Chang S-R, Chang T-C, Chen K-H, *et al.* Developing and validating a Taiwan version of the female sexual function index for pregnant women. *J Sex Med* 2009;**6**:1609–16. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01247.x
- 256 ter Kuile MM, Brauer M, Laan E. The Female Sexual Function Index (FSFI) and the Female Sexual Distress Scale (FSDS): psychometric properties within a Dutch population. *J Sex Marital Ther* 2006;**32**:289–304. doi:10.1080/00926230600666261
- 257 Isidori AM, Pozza C, Esposito K, *et al.* Development and validation of a 6-item version of the female sexual function index (FSFI) as a diagnostic tool for female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;**7**:1139–46. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01635.x
- 258 Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;**31**:1–20. doi:10.1080/00926230590475206
- 259 Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C. The female sexual function index: a methodological critique and suggestions for improvement. *J Sex Marital Ther* 2007;**33**:217–24. doi:10.1080/00926230701267852
- 260 Rosen R, Brown C, Heiman J, *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;**26**:191–208. doi:10.1080/009262300278597
- 261 Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, *et al.* The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther* 2002;**28**:317–30. doi:10.1080/00926230290001448
- 262 L D, A C, D L-D, *et al.* Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2008;**5**. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00672.x
- 263 Learman LA, Huang AJ, Nakagawa S, *et al.* Development and validation of a sexual functioning measure for use in diverse women's health outcome studies. *Am J Obstet Gynecol* 2008;**198**:710.e1-8; discussion 710.e8-9. doi:10.1016/j.ajog.2008.03.036
- 264 Garratt AM, Torgerson DJ, Wyness J, *et al.* Measuring sexual functioning in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;**102**:311–6.

- 265 Vercellini P, Aimi G, Busacca M, *et al.* Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003;**80**:310–9.
- 266 Soysal ME, Soysal S, Gurses E, *et al.* Laparoscopic presacral neurolysis for endometriosis-related pelvic pain. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003;**18**:588–92. doi:10.1093/humrep/deg127
- 267 Derogatis LR, Melisaratos N. The DSFI: a multidimensional measure of sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 1979;**5**:244–81. doi:10.1080/00926237908403732
- 268 Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, *et al.* Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril* 2005;**83**:573–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.07.973
- 269 Taylor JF, Rosen RC, Leiblum SR. Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. *Arch Sex Behav* 1994;**23**:627–43. doi:10.1007/BF01541816
- 270 Giraldi A, Rellini A, Pfaus JG, *et al.* Questionnaires for assessment of female sexual dysfunction: a review and proposal for a standardized screener. *J Sex Med* 2011;**8**:2681–706. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02395.x
- 271 McCoy NL, Davidson JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985;**7**:203–10. doi:10.1016/0378-5122(85)90041-6
- 272 Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997;**26**:15–20. doi:10.1016/s0378-5122(96)01069-9
- 273 Halmesmäki K, Hurskainen R, Teperi J, *et al.* The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on sexual functioning among women with menorrhagia: a 5-year randomised controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2007;**114**:563–8. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01306.x
- 274 McCoy NL. The McCoy Female Sexuality Questionnaire. 2000;:739–45.
- 275 van Lankveld JJDM, Geijen WEH, Sykora H. The sexual self-consciousness scale: psychometric properties. *Arch Sex Behav* 2008;**37**:925–33. doi:10.1007/s10508-007-9253-5
- 276 Rust J, Golombok S. The GRISS: a psychometric instrument for the assessment of sexual dysfunction. *Arch Sex Behav* 1986;**15**:157–65. doi:10.1007/BF01542223
- 277 Franck C, Poulsen MH, Karampas G, *et al.* Questionnaire-based evaluation of sexual life after laparoscopic surgery for endometriosis: a systematic review of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;**97**:1091–104. doi:10.1111/aogs.13369
- 278 ABDO C. Elaboração e validação do quociente sexual versus feminina. *Rev Bras Med.* 2006;:477–82.
- 279 Fairbanks F, Abdo CH, Barakat EC, *et al.* Endometriosis doubles the risk of sexual dysfunction: a cross-sectional study in a large amount of patients. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 2017;**33**:544–7. doi:10.1080/09513590.2017.1302421
- 280 Pokrzywinski R, Soliman AM, Chen J, *et al.* Responsiveness Evaluation and Recommendation for Responder Thresholds for Endometriosis Health Profile-30: Analysis of Two Phase III Clinical Trials. *J Womens Health* 2002 2020;**29**:253–61. doi:10.1089/jwh.2019.7788
- 281 Labbate LA, Lare SB. Sexual dysfunction in male psychiatric outpatients: validity of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire. *Psychother Psychosom* 2001;**70**:221–5. doi:10.1159/000056257
- 282 Lermann J, Topal N, Renner SP, *et al.* Comparison of preoperative and postoperative sexual function in patients with deeply infiltrating endometriosis with and without bowel resection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;**239**:21–9. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.05.007

- 283 Rogers RG, Coates KW, Kammerer-Doak D, *et al.* A short form of the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;**14**:164–8; discussion 168. doi:10.1007/s00192-003-1063-2
- 284 Riley KA, Benton AS, Deimling TA, *et al.* Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2019;**26**:71–7. doi:10.1016/j.jmig.2018.03.023
- 285 Jensen PT, Klee MC, Thranov I, *et al.* Validation of a questionnaire for self-assessment of sexual function and vaginal changes after gynaecological cancer. *Psychooncology* 2004;**13**:577–92. doi:10.1002/pon.757
- 286 Riiskjaer M, Greisen S, Glavind-Kristensen M, *et al.* Pelvic organ function before and after laparoscopic bowel resection for rectosigmoid endometriosis: a prospective, observational study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2016;**123**:1360–7. doi:10.1111/1471-0528.13975
- 287 Hudson H, Harrison D, Crossup P. A short-form scale to measure sexual discord in dyadic relationships. 1981;:157–74.
- 288 Guzick DS, Huang L-S, Broadman BA, *et al.* Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011;**95**:1568–73. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.027
- 289 Thirlaway K, Fallowfield L, Cuzick J. The Sexual Activity Questionnaire: a measure of women's sexual functioning. *Qual Life Res* 1996;**5**:81–90.
- 290 Thirlaway K, Fallowfield L, Cuzick J. The Sexual Activity Questionnaire: a measure of women's sexual functioning. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 1996;**5**:81–90.
- 291 Stead ML, Crocombe WD, Fallowfield LJ, *et al.* Sexual activity questionnaires in clinical trials: acceptability to patients with gynaecological disorders. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;**106**:50–4.
- 292 Atkins L, Fallowfield LJ. Fallowfield's Sexual Activity Questionnaire in women with without and at risk of cancer. *Menopause Int* 2007;**13**:103–9. doi:10.1258/175404507781605578
- 293 Vistad I, Fosså SD, Kristensen GB, *et al.* The sexual activity questionnaire: psychometric properties and normative data in a norwegian population sample. *J Womens Health* 2002 2007;**16**:139–48. doi:10.1089/jwh.2006.0052
- 294 Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2000;**107**:44–54.
- 295 Brédart A, Dolbeault S, Savignoni A, *et al.* Prevalence and associated factors of sexual problems after early-stage breast cancer treatment: results of a French exploratory survey. *Psychooncology* 2011;**20**:841–50. doi:10.1002/pon.1789
- 296 Granger B, Savignoni A, De Ryck Y, *et al.* Psychometric analyses of the Body Image Scale (BIS), Relationship and Sexuality Scale and Sexual Activity Questionnaire (SAQ) French versions. 2008.
- 297 Basson R, Brotto LA, Laan E, *et al.* Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. *J Sex Med* 2005;**2**:291–300. doi:10.1111/j.1743-6109.2005.20346.x
- 298 Vanhie A, Meuleman C, Tomassetti C, *et al.* Consensus on Recording Deep Endometriosis Surgery: the CORDES statement. *Hum Reprod Oxf Engl* 2016;**31**:1219–23. doi:10.1093/humrep/dew067
- 299 Bazot M, Lafont C, Rouzier R, *et al.* Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;**92**:1825–33. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.005

- 300 Bazot M, Malzy P, Cortez A, *et al.* Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**30**:994–1001. doi:10.1002/uog.4070
- 301 Rellini A, Meston C. The sensitivity of event logs, self-administered questionnaires and photoplethysmography to detect treatment-induced changes in female sexual arousal disorder (FSAD) diagnosis. *J Sex Med* 2006;**3**:283–91. doi:10.1111/j.1743-6109.2005.00153.x
- 302 Fritzer N, Haas D, Oppelt P, *et al.* More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;**169**:392–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.04.001
- 303 Oppenheimer A, Panel P, Rouquette A, *et al.* Validation of the Sexual Activity Questionnaire in women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2019;**34**:824–33. doi:10.1093/humrep/dez037
- 304 Mokkink LB, de Vet HCW, Prinsen C a. C, *et al.* COSMIN Risk of Bias checklist for systematic reviews of Patient-Reported Outcome Measures. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2018;**27**:1171–9. doi:10.1007/s11136-017-1765-4
- 305 Prinsen C a. C, Mokkink LB, Bouter LM, *et al.* COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2018;**27**:1147–57. doi:10.1007/s11136-018-1798-3
- 306 Vercellini P, Ottolini F, Frattaruolo MP, *et al.* Shifting from Oral Contraceptives to Norethisterone Acetate, or Vice Versa, because of Drug Intolerance: Does the Change Benefit Women with Endometriosis? *Gynecol Obstet Invest* 2018;**83**:275–84. doi:10.1159/000486335
- 307 Caruso S, Iraci M, Cianci S, *et al.* Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest* 2016;**39**:923–31. doi:10.1007/s40618-016-0460-6
- 308 Riiskjaer M, Greisen S, Glavind-Kristensen M, *et al.* Pelvic organ function before and after laparoscopic bowel resection for rectosigmoid endometriosis: a prospective, observational study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2016;**123**:1360–7. doi:10.1111/1471-0528.13975
- 309 Fritzer N, Tammaa A, Haas D, *et al.* When sex is not on fire: a prospective multicentre study evaluating the short-term effects of radical resection of endometriosis on quality of sex life and dyspareunia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;**197**:36–40. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.11.007
- 310 Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, *et al.* Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril* 2016;**105**:734-743.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
- 311 Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, *et al.* Sexual function in women undergoing surgery for deep infiltrating endometriosis: a comparison with healthy women. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2015;**41**:278–83.
- 312 Caruso S, Iraci Sareri M, Casella E, *et al.* Chronic pelvic pain, quality of life and sexual health of women treated with palmitoylethanolamide and α -lipoic acid. *Minerva Ginecol* 2015;**67**:413–9.
- 313 Caruso S, Iraci M, Cianci S, *et al.* Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest* 2015;**38**:1211–8. doi:10.1007/s40618-015-0383-7
- 314 Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, *et al.* Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**183**:188–92. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.10.036
- 315 Evangelista A, Dantas T, Zendron C, *et al.* Sexual function in patients with deep

- infiltrating endometriosis. *J Sex Med* 2014;**11**:140–5. doi:10.1111/jsm.12349
- 316 Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, *et al.* Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;**28**:1221–30. doi:10.1093/humrep/det041
- 317 Dubuisson J, Pont M, Roy P, *et al.* [Female sexuality after surgical treatment of symptomatic deep pelvic endometriosis]. *Gynecol Obstet Fertil* 2013;**41**:38–44. doi:10.1016/j.gyobfe.2012.11.010
- 318 Meuleman C, Tomassetti C, D’Hoore A, *et al.* Clinical outcome after CO₂ laser laparoscopic radical excision of endometriosis with colorectal wall invasion combined with laparoscopic segmental bowel resection and reanastomosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2011;**26**:2336–43. doi:10.1093/humrep/der231
- 319 Guzick DS, Huang L-S, Broadman BA, *et al.* Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011;**95**:1568–73. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.027
- 320 Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, *et al.* Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2007;**22**:1142–8. doi:10.1093/humrep/del465
- 321 Ferrero S, Abbamonte LH, Parisi M, *et al.* Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptorelin. *Fertil Steril* 2007;**87**:227–9. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.06.018
- 322 Alberico D, Somigliana E, Bracco B, *et al.* Potential benefits of pregnancy on endometriosis symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;**230**:182–7. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.08.576
- 323 Sansone A, De Rosa N, Giampaolino P, *et al.* Effects of etonogestrel implant on quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis: results from a multicenter, prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet* 2018;**298**:731–6. doi:10.1007/s00404-018-4851-0
- 324 Uccella S, Gisone B, Serati M, *et al.* Functional outcomes of nerve-sparing laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis: a prospective analysis using validated questionnaires. *Arch Gynecol Obstet* 2018;**298**:639–47. doi:10.1007/s00404-018-4852-z
- 325 Vercellini P, Donati A, Ottolini F, *et al.* A stepped-care approach to symptomatic endometriosis management: a participatory research initiative. *Fertil Steril* 2018;**109**:1086–96. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.037
- 326 Paulo Leonardo-Pinto J, Laguna Benetti-Pinto C, Angerame Yela D. When Solving Dyspareunia Is Not Enough to Restore Sexual Function in Women With Deep Infiltrating Endometriosis Treated With Dienogest. *J Sex Marital Ther* 2019;**45**:44–9. doi:10.1080/0092623X.2018.1474411
- 327 Riley K, Benton A, Deimling TA, *et al.* Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *JMIG*. 2018;:1–21.
- 328 Vercellini P, Frattaruolo MP, Rosati R, *et al.* Medical treatment or surgery for colorectal endometriosis? Results of a shared decision-making approach. *Hum Reprod Oxf Engl* 2018;**33**:202–11. doi:10.1093/humrep/dex364
- 329 Abokhrais IM, Denison FC, Whitaker LHR, *et al.* A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). *PloS One* 2020;**15**:e0227695. doi:10.1371/journal.pone.0227695
- 330 Andersson JK, Khan Z, Weaver AL, *et al.* Vaginal bromocriptine improves pain,

- menstrual bleeding and quality of life in women with adenomyosis: A pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;**98**:1341–50. doi:10.1111/aogs.13632
- 331 Pokrzywinski R, Soliman AM, Chen J, *et al.* Responsiveness Evaluation and Recommendation for Responder Thresholds for Endometriosis Health Profile-30: Analysis of Two Phase III Clinical Trials. *J Womens Health* 2020;**29**:253–61. doi:10.1089/jwh.2019.7788
- 332 Evangelista A, Dantas T, Zendron C, *et al.* Sexual function in patients with deep infiltrating endometriosis. *J Sex Med* 2014;**11**:140–5. doi:10.1111/jsm.12349
- 333 Jia S, Leng J, Sun P, *et al.* Prevalence and associated factors of female sexual dysfunction in women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2013;**121**:601–6. doi:10.1097/AOG.0b013e3182835777
- 334 Vercellini P, Frattaruolo MP, Rosati R, *et al.* Medical treatment or surgery for colorectal endometriosis? Results of a shared decision-making approach. *Hum Reprod Oxf Engl* 2018;**33**:202–11. doi:10.1093/humrep/dex364
- 335 Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, *et al.* Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;**183**:188–92. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.10.036
- 336 Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, *et al.* Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;**28**:1221–30. doi:10.1093/humrep/det041
- 337 Caruso S, Iraci M, Cianci S, *et al.* Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest* 2016;**39**:923–31. doi:10.1007/s40618-016-0460-6
- 338 ter Kuile MM, Brauer M, Laan E. The Female Sexual Function Index (FSFI) and the Female Sexual Distress Scale (FSDS): psychometric properties within a Dutch population. *J Sex Marital Ther* 2006;**32**:289–304. doi:10.1080/00926230600666261
- 339 Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press. 2nd edition.
- 340 Rosnow, R. L., Rosenthal, R. Computing contrasts, effect sizes, and counternulls on other people's published data: General procedures for research consumers. *Psychol. Methods*. 1996;**1**:331–40.
- 341 Smith NK, Madeira J, Millard HR. Sexual function and fertility quality of life in women using in vitro fertilization. *J Sex Med* 2015;**12**:985–93. doi:10.1111/jsm.12824
- 342 Deguara CS, Pepas L, Davis C. Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;**24**:241–4. doi:10.1097/GCO.0b013e328355626f
- 343 Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, *et al.* Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept* 2016;**21**:158–67. doi:10.3109/13625187.2015.1079609
- 344 Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, *et al.* [Deep pelvic endometriosis: management and proposal for a “surgical classification”]. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;**31**:197–206.
- 345 Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989;**27**:S178-189.
- 346 Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;**10**:407–15.
- 347 Brozek JL, Guyatt GH, Schünemann HJ. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a

- patient reported outcome measure. *Health Qual Life Outcomes* 2006;**4**:69. doi:10.1186/1477-7525-4-69
- 348 Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003;**56**:395–407.
- 349 Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, *et al.* Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes* 2010;**8**:138. doi:10.1186/1477-7525-8-138
- 350 Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, *et al.* Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;**94**:149–58.
- 351 Gerlinger C, Schmelter T. Determining the non-inferiority margin for patient reported outcomes. *Pharm Stat* 2011;**10**:410–3. doi:10.1002/pst.507
- 352 Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;**3**:32–5.
- 353 Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;**8**:283–98.
- 354 Revicki D, Hays RD, Cella D, *et al.* Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008;**61**:102–9. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.03.012
- 355 Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 1999;**52**:861–73.
- 356 Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016;**71**:1620–5. doi:10.1111/all.12942
- 357 Angst F, Aeschlimann A, Angst J. The minimal clinically important difference raised the significance of outcome effects above the statistical level, with methodological implications for future studies. *J Clin Epidemiol* 2017;**82**:128–36. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.11.016
- 358 Klee M, Groenvold M, Machin D. Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 1997;**6**:27–34.
- 359 Fugl-Meyer K, Fugl-Meyer AR. Sexual disabilities are not singularities. *Int J Impot Res* 2002;**14**:487–93. doi:10.1038/sj.ijir.3900914
- 360 Clarkson J, Newton C, Bick D, *et al.* Achieving sustainable quality in maternity services - using audit of incontinence and dyspareunia to identify shortfalls in meeting standards. *BMC Pregnancy Childbirth* 2001;**1**:4.
- 361 Fauconnier A, Goltzene A, Issartel F, *et al.* Late post-partum dyspareunia: does delivery play a role? *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2012;**22**:225–32. doi:10.1016/j.purol.2012.01.008
- 362 Hevesi K, Mészáros V, Kövi Z, *et al.* Different Characteristics of the Female Sexual Function Index in a Sample of Sexually Active and Inactive Women. *J Sex Med* 2017;**14**:1133–41. doi:10.1016/j.jsxm.2017.07.008
- 363 Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, *et al.* Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? *Hum Reprod Oxf Engl* 2009;**24**:2504–14. doi:10.1093/humrep/dep231
- 364 Petraglia F, Hornung D, Seitz C, *et al.* Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012;**285**:167–73. doi:10.1007/s00404-011-1941-7
- 365 Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril* 2017;**107**:537–48. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.12.024

- 366 Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, *et al.* Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005;**84**:1375–87. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.03.083
- 367 Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, *et al.* Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;**213**:4–10. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.03.033
- 368 Andres M de P, Lopes LA, Baracat EC, *et al.* Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;**292**:523–9. doi:10.1007/s00404-015-3681-6
- 369 Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, *et al.* Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod Oxf Engl* 2010;**25**:633–41. doi:10.1093/humrep/dep469
- 370 Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, *et al.* Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;**77**:52–61.
- 371 Harada T, Momoeda M, Taketani Y, *et al.* Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis--a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009;**91**:675–81. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.080
- 372 Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med* 2012;**9**:2213–23. doi:10.1111/j.1743-6109.2012.02848.x
- 373 Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;**72**:336–43. doi:10.1210/jcem-72-2-336
- 374 Tindall DJ, Chang CH, Lobl TJ, *et al.* Androgen antagonists in androgen target tissues. *Pharmacol Ther* 1984;**24**:367–400. doi:10.1016/0163-7258(84)90010-x
- 375 Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, *et al.* Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;**77**:660–5. doi:10.1016/s0015-0282(02)02969-2
- 376 Barbara G, Facchin F, Meschia M, *et al.* When love hurts. A systematic review on the effects of surgical and pharmacological treatments for endometriosis on female sexual functioning. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;**96**:668–87. doi:10.1111/aogs.13031
- 377 Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, *et al.* Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril* 2016;**105**:734–743.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.016
- 378 Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, *et al.* The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003;**18**:1922–7.
- 379 Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, *et al.* The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod Oxf Engl* 2003;**18**:1922–7.
- 380 Hopkins TG, Stavrika C, Gabra H, *et al.* Sexual activity and functioning in ovarian cancer survivors: an internet-based evaluation. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2015;**18**:94–8. doi:10.3109/13697137.2014.929104
- 381 Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, *et al.* Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials* 2012;**13**:132. doi:10.1186/1745-6215-13-132
- 382 Hirsch M, Duffy JMN, Kuszniir JO, *et al.* Variation in outcome reporting in endometriosis trials: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016;**214**:452–64. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.039

- 383 Duffy J, Hirsch M, Vercoe M, *et al.* A core outcome set for future endometriosis research: an international consensus development study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2020;**127**:967–74. doi:10.1111/1471-0528.16157
- 384 Purcell-Lévesque C, Brassard A, Carranza-Mamane B, *et al.* Attachment and sexual functioning in women and men seeking fertility treatment. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2019;**40**:202–10. doi:10.1080/0167482X.2018.1471462
- 385 Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;**118**:622–9.
- 386 Stull DE, Wasiak R, Kreif N, *et al.* Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2014;**23**:103–17. doi:10.1007/s11136-013-0442-5

Annexe I

Human Reproduction, pp. 1–10, 2019

doi:10.1093/humrep/dez037

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE Gynaecology

Validation of the Sexual Activity Questionnaire in women with endometriosis

A. Oppenheimer^{1,2}, P. Panel³, A. Rouquette^{4,5}, J. du Cheyron⁶,
X. Deffieux^{1,7}, and A. Fauconnier^{1,6,*}

¹EA 7285 Research Unit 'Risk and Safety in Clinical Medicine for Women and Perinatal Health', Versailles-Saint-Quentin University (UVSQ), 78180 Montigny-le Bretonneux, France ²Department of Reproductive Medicine and Fertility Preservation, Hôpital universitaire Antoine Bécélère, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart, France ³Department of Gynecology and Obstetrics, Centre Hospitalier de Versailles, 78150 Le Chesnay, France ⁴CESP, Faculté de Médecine, Université Paris Sud, Faculté de Médecine UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, Villejuif, France ⁵AP-HP, Bicêtre Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Public Health and Epidemiology Department, Le Kremlin-Bicêtre, France ⁶Department of Gynecology and Obstetrics, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 78300 Poissy, France ⁷Department of Gynecology and Obstetrics, Hôpital universitaire Antoine-Bécélère, AP-HP, 92141 Clamart, France

*Correspondence address. Department of Gynecology and Obstetrics, Intercommunal Hospital Centre of Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Poissy Cedex, France. Tel: +33-1-39-27-51-51; Fax: +33-1-39-27-44-12; E-mail: afaucconier@chi-poissy-st-germain.fr

Submitted on September 25, 2018; resubmitted on February 12, 2019; accepted on February 23, 2019

STUDY QUESTION: Is the Sexual Activity Questionnaire (SAQ) a valid tool for patients treated for symptomatic endometriosis?

SUMMARY ANSWER: For women having surgical treatment for endometriosis, we determined that the SAQ is a valid and responsive tool.

WHAT IS KNOWN ALREADY: Endometriosis adversely affects sexual quality of life. Suitable validated sexual quality of life instruments for endometriosis are lacking both in clinical practice and for research.

STUDY, DESIGN, SIZE, DURATION: A total of 367 women with proven endometriosis undergoing medical or surgical treatment were included in an observational study conducted between 1 January 2012 and 31 December 2014 in two French tertiary care centers. Both hospitals are reference centers for endometriosis treatment. Of these 367 women, 267 were sexually active and constituted the baseline population.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTINGS, METHODS: Women >18 years old with histological or radiological proven endometriosis, consulting for painful symptoms of at least 3 months duration, infertility, or other symptoms (bleeding, cysts) were invited to complete self-administered questionnaires before (T0) and 12 months after treatment (T1). Tests of data quality included descriptive statistics of the data, missing data levels, floor and ceiling effects, structural validity and internal consistency.

The construct validity was obtained by testing presupposed relationships between previously established SAQ scores and prespecified characteristics of the patients by comparing different subgroups of patients at T0. Sensitivity to change was subsequently calculated by comparing the SAQ score between T1 and T0 overall and for different subgroups of treatment. Effect sizes (to T1) were calculated according to Cohen's method. The minimally important difference was estimated by a step-wise triangulation approach (including anchor-based method).

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: In total, 267 sexually active patients (204 surgical and 63 medical treatment) completed the SAQ at T0 and 136 (50.9%) at T1. The SAQ score ranged from 2.0 to 28.0 (mean $\pm$ SD: 16.8 $\pm$ 5.7).

The SAQ score was one-dimensional according to the scree plot with good internal consistency (Cronbach alpha = 0.78, 95% CI 0.74–0.81) and had good discriminative ability according to pain descriptors and quality of life in endometriosis. The SAQ was responsive in patients treated by surgery but the effect size was low (0.3, 95% CI (0.0–0.6), $P = 0.01$). The minimally important difference was determined at 2.2.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION: The effect size for medical treatment was non-significant. Other effect sizes were low but statistically significant. This could be explained by lower libido due to progestin intake, which was used for both surgically and medically treated patients.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS: The SAQ is easy to use, valid and effective in assessing sexual quality of life in patients with endometriosis. This patient-reported score could be used as a primary outcome for future clinical studies. The minimally important difference estimation will be useful for future research. We recommend using 2.2 for the minimally important difference of the SAQ.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S): This work was funded by the 'Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation' of Versailles, France and the 'Institut de Recherche en Santé de la Femme' (IRSF). The authors have no conflicts of interest to declare.

Key words: endometriosis / sexual quality of life / responsiveness / sexual activity questionnaire / minimally important difference

Introduction

Endometriosis is a chronic gynecological disease which occurs in 5–10% of women of reproductive age (Barbara et al., 2017b). It is one of the most frequent causes of deep dyspareunia (Ferrero et al., 2008; Vercellini et al., 2011, 2013) and is associated with higher rates of interrupted intercourse (3.7 ± 1.9 over 3 months for women with endometriosis versus 2.6 ± 1.9 over 3 months for control group ($P < 0.05$)) and reduced frequency of sexual intercourse (Ferrero et al., 2005). Dyspareunia negatively affects different domains of sexual function leading to psychological disorders and relational distress (Meana and Lykins, 2009), and has an unfavorable emotional impact on partners (Fernandez et al., 2006). In a recent review (Barbara et al., 2017a), it was reported that two-thirds of women with endometriosis have sexual dysfunction. It is not only limited to deep dyspareunia and pain but also has a psychological component and relational dimensions including the partner's sexual functioning (that has to be taken into account in a multidimensional perspective of endometriosis treatment). This dysfunction could alter sexual quality of life and consequently negatively impact health-related quality of life (Orley and Kuyken, 1994; Garratt et al., 1995). Sexual function endpoints should thus be included in the evaluation of treatments of endometriosis. However, while several studies have demonstrated the effectiveness of medical and surgical treatment on dyspareunia (Chapron et al., 1999; Garry et al., 2000; Abbott et al., 2004; Thomassin et al., 2004), there is a paucity of data about sexual function in this setting (Fauconnier et al., 2017).

The Sexual Activity Questionnaire (SAQ) was initially developed by Thirlaway (Thirlaway et al., 1996a) to investigate the impact of long-term tamoxifen on the sexual function of women at high risk of developing breast cancer. The psychometric soundness of the questionnaire has since been validated in this population and it has been extensively used in studies of cancer therapy (Fallowfield et al., 2001; Ganz et al., 2002; Camack Taylor et al., 2004; Wenzel et al., 2005). The SAQ has also been used and validated in the general population in Norway (Vistad et al., 2007) with good psychometric properties (good internal consistency [Cronbach's coefficient alpha of 0.86] and confirmed construct validity). In 2000, Garry et al. used the SAQ to assess the effect of endometriosis and radical laparoscopic excision on sexual quality of life (among other quality of life questionnaires) but did not provide validation of the SAQ in this population. Thus to date, the SAQ has not been validated for patients with endometriosis.

The purpose of this study was to assess the psychometric validity of the SAQ in a population of patients treated for symptomatic endometriosis. We also examined responsiveness (ability to change) and the minimally important difference (MID) (smallest difference perceived by the patient as beneficial or harmful) of the SAQ in this population.

Materials and Methods

Recruitment sites and treatment

The data came from a French prospective observational study (Fauconnier et al., 2017) conducted in two hospitals (Centre Hospitalier de Versailles and Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain) between 1 January 2012 and 31 December 2014. Both these hospitals are reference centers for endometriosis treatment with extensive experience in surgery for deep infiltrating endometriosis (DIE) including intestinal and bladder resection. The two centers work together, follow the same treatment guidelines and apply similar preoperative assessments: standardized questionnaires for pelvic pain symptoms and quality-of-life, systematic ultrasound (US) examination, and magnetic resonance imaging (MRI). The choice of treatment – medical or surgical – is the result of a joint decision between physician and patient. Details of both treatments are provided below. A descriptive sheet is systematically used to report the location of the endometriosis implants and the subtype (endometriosis with or without DIE and the depth of infiltration) (Chapron et al., 2003). This information leads to the classification of patients according to the American Fertility Society (AFS). The patient may also receive a medical hormonal treatment before or after surgery at the surgeon's discretion.

Endometriosis treatment

In both treatment centers, the medical hormonal treatment consisted of the elimination of menses by progestin pills, combined oral contraceptive pills or a GnRH agonist. Surgical treatment consisted, whenever possible, of complete excision of endometriosis lesions in one or two surgical steps. Surgery depended on the characteristic of the implants and included excision or fulguration of superficial peritoneal implants, excision of endometriomas, excision of deep endometriosis lesion with bowel resection and partial cystectomy when indicated with the help of a specialized surgeon if needed.

Study population

The study included women over 18 years old with proven endometriosis consulting for painful symptoms of at least 3 months' duration, infertility or other symptoms (bleeding, cysts).

To assess the psychometric properties of the SAQ, we focused on sexually active patients defined as 'involved in sexual relationship' (i.e. patients who responded 'yes' to the question 3 [Do you engage in sexual activity with anyone at the moment?] of Section I of the SAQ, see details of SAQ questionnaire 'design and data collection' section).

For patients receiving surgical treatment, a typical macroscopic blackish nodule or a histological examination with ectopic endometrial glands and stroma outside the endometrial cavity were considered as proof of endometriosis.

For patients receiving medical treatment, proof of endometriosis was based on clinical examination (posterior vaginal fornix macroscopic nodules),

or MRI (hyperintense foci on T1-weighted images, small hyperintense cavities on T2-weighted images) or US performed by an expert physician (abnormal hypoechoic linear thickening and nodules or masses with or without regular contours) (Vercellini *et al.*, 1996; Bazot *et al.*, 2007, 2009).

The exclusion criteria were the following: inability to read French, presence of another pelvic pathology, chronic pain other than endometriosis, sexual inactivity. The exclusion of sexual inactive women was motivated by the fact that several questions of Section 3 of the SAQ (SAQ-F) would make no sense for them (for instance: 'Was *'having sex'* an important part of your life this month?').

Design and data collection

At the first visit before treatment (T0), each patient who agreed to participate completed T0 self-administered questionnaires, which had been developed to evaluate pain symptoms related to endometriosis (Chapron *et al.*, 2005).

These questionnaires included the French version of the SAQ which has already been used in the field of oncology (Brédart *et al.*, 2011). It consists of three basic sections, the first of which assesses whether the woman is sexually active (items 1 to 3). Those who are not sexually active go on to complete Section 2 (but not Section 3) which lists the eight reasons for her sexual inactivity (e.g. 'I have no partner', 'I am too tired', 'my partner is too tired', 'I am not interested in sex'). Women who are sexually active complete Section 3 of the SAQ, the function scale (SAQ-F), which contains 10 questions (items 4 to 13) designed to assess several aspects of sexual function: pleasure, desire, satisfaction, vaginal dryness, penetration pain, frequency of intercourse (e.g. 'Was *'having sex'* an important part of your life this month?'; 'Did you enjoy sexual activity this month?'; 'During sexual relations, how frequently did you notice dryness of your vagina this month?') (Supplementary Data 1 for all 10 items). The patient is asked to respond to each item using a 4-point Likert scale (e.g. 'very much', 'somewhat', 'a little', 'not at all') (Supplementary Data 1).

For the analyses, we included all sexually active patients. For the calculation of the SAQ score, we included patients who completed more than 50% of SAQ-F. This cut-off (50%) has been previously used in the scoring of other quality of life questionnaires in women with endometriosis (Aubry *et al.*, 2017).

The T0 questionnaires also included: a 10 cm visual analog scale (VAS) ranging between 0 for 'no pain' and 10 cm for 'unbearable pain' to assess the intensity of each pain symptom; the French version of the Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5); and the French version of the EuroQoL Group 5D (EQ-5D) (Chevalier and Pouvourville, 2013; Aubry *et al.*, 2017). We also collected data about the women's socio-demographic status, height, weight, gravidity, parity, infertility, menstrual cycle characteristics, sexual activity and previous pelvic surgery.

Follow-up was performed 12 months after treatment (second visit 'T1') when the patients were asked to complete the same self-administered questionnaires. The patients were also asked to complete a sexual Clinical Global Impression Improvement scale (sexual CGI-I), which assesses the progression of symptoms during sexual relations including the question 'current sexual symptoms are' (one of five answers possible: 'not concerned', 'recovered', 'improved', 'persistent' or 'worse') (Supplementary Data 2).

Statistical analysis

Baseline characteristics were analyzed as frequencies and percentages for categorical variables and as means and SD for continuous variables. These characteristics are described for all patients who completed the SAQ.

In the first step, descriptive statistics, score distribution and structural validity of the SAQ were assessed. We searched floor and ceiling effects (defined as >95% of respondents who answered the lowest or highest

category respectively) for the 10 items of SAQ-F. A scree plot with parallel analysis was conducted to examine the structure and determine the dimensions of the SAQ (Falissard, 2008). Internal consistency was assessed with the Cronbach's alpha (considered acceptable if >0.7).

As recommended by Thirlaway in their original description (Thirlaway *et al.*, 1996b), we planned to calculate the SAQ score by simply summing up the responses to the 10 items of the SAQ-F. However, in the original description, Thirlaway found a three-dimensional structure of the SAQ that led to three separate factor scores. In the present study, the SAQ was found to be one-dimensional (see Results section), and so we calculated an overall SAQ score. The items were rated on a 4-point Likert scale ranging from 0 (lowest sexual quality) to 3 (highest sexual quality) for all items (Supplementary Data 1). The total score ranged from 0 to 30.

Missing data had no influence because the corresponding items were omitted from the calculation and a score average was calculated with the other items. The original SAQ description does not provide instructions on how to deal with missing items when creating a total score (Thirlaway *et al.*, 1996b). We chose to calculate a total score using an average score based on the individual's completed items with a view to minimizing loss of information. However, we performed a sensitivity analysis with a complete case analysis (i.e. including only patients who responded to all 10 items of SAQ-F).

In a second step, the construct validity was evaluated for all the sexually active women who answered more than 50% of the SAQ at T0. We tested the pre-established relationships between the SAQ score and the patient characteristics and endometriosis assessment. We hypothesized a lower SAQ score in patients with: 'pain as primary indication of endometriosis treatment', 'pelvic pain', 'dyspareunia' (Ferrero *et al.*, 2007; Mabrouk *et al.*, 2012), 'intromission pain', 'pain in all sexual positions', worse 'EHP-5' (EHP-5 measures health-related quality of life (HrQoL); 100 is the worst possible HrQoL score and 0 the best possible) (Jones, 2005; Montanari *et al.*, 2013), 'endometriosis severity (revised AFS)', and 'presence of deep anterior or posterior endometriosis' (Chapron *et al.*, 2003). In contrast, we hypothesized a higher SAQ score for patients with a higher 'EQ-5D' score (EQ-5D also measures the HrQoL (a higher EQ-5D means a higher HrQoL)) (Montanari *et al.*, 2013).

Pearson correlation coefficients and ANOVA were used to test the relationships between the SAQ scores and continuous and categorical variables, respectively. For variables correlated to the SAQ score, we estimated the effect size according to Cohen's method and his confidence interval (Kazis *et al.*, 1989): a standardized difference in the mean SAQ score between two groups of around 0.2 was considered a small effect, around 0.5 a moderate effect, and 0.8 or higher a large effect (Rosnow and Rosenthal, 1996). For continuous variables, the cut-off to define groups was the median score for the quality of life scale (EHP-5 and EQ-5D) and 7 on the VAS scale (corresponding to severe pain) for pelvic pain, and dyspareunia. A positive effect size indicated that the variable was associated with an increase in SAQ score, i.e. improvement in sexual quality of life.

In a third step, SAQ score responsiveness was evaluated by comparing responses before and after treatment (T0 versus T1 self-questionnaires) by paired data Student's *t*-test and by using effect size in all patients and in different subgroups (patients with intestinal endometriosis, patients with surgical treatment, patients with medical treatment).

The MID is the smallest difference perceived by patients as beneficial or harmful in the score of an instrument's measure (Jaeschke *et al.*, 1989). Because there is no 'gold standard' methodology for estimating the MID (Brozek *et al.*, 2006), we used a step-wise triangulation to establish a MID for the SAQ score, including:

- an anchor-based method using the sexual clinical global impression of improvement (CGI-I) (Crosby *et al.*, 2003; Gerlinger *et al.*, 2010).
- a distribution-based approach among women who answered the SAQ questionnaire at T0 and T1 (Stull *et al.*, 2014).

– use of receiver operating characteristic (ROC) curves to look at sensitivity and specificity for different cut-off points when comparing patients who improved versus those who did not ('persistent' and 'worse') on the SAQ T0 and T1 questionnaires. The final cut-off was the point with the best balance between sensitivity and specificity (Farrar et al., 2001; Gerlinger and Schmelter, 2011) to show patients who improved, and was assessed by the Youden method or ROC 0.1 method (Youden, 1950; Metz, 1978).

Details about the estimation of the MID by step-wise triangulation are provided in the Supplementary Data 3.

The evaluation of responsiveness and the estimation of MID were based on the population of patients who answered SAQ-F at T0 and T1.

All tests were bilateral and a P -value <0.05 was considered significant.

All data were collected in a computed database and were analyzed by R software (Version 3.4.0; <https://cran.r-project.org/bin/macosx/>).

Ethics

The present study was purely observational and involved no intervention. As such, no written informed consent was required by French law (Huriet-Serusclet

Law, 20 December 1998). However, all patients received information about the study and were free to participate. Patient data, confidentiality and restrictions were respected. The study was approved by the Ethics Committee of Ile-de-France (modified version of Law 2004-806, dated 9 August 2004) and the French National Committee for Information Technology and Individual Liberties (N°906 253).

Results

Participants

Among the 367 women with confirmed endometriosis, 267 patients were sexually active and complete the SAQ at T0 (response rate: 72.8%) (Fig. 1). These 267 patients were included in the study and their data were used for descriptive analyses (Table I). Of these women, 261 completed more than 50% of the SAQ-F. These 261 patients were used for the calculation of the SAQ score and to evaluate the SAQ construct validity. Among these 261 patients, 132 were sexually active and completed more than 50% of the SAQ-F at

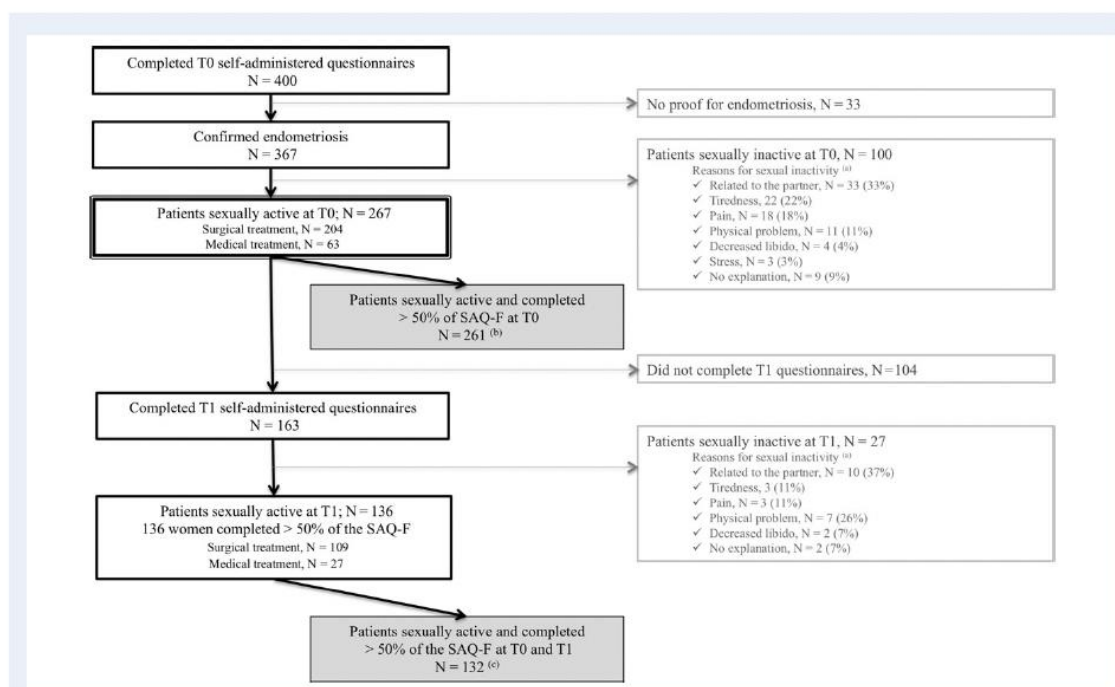


Figure 1 Flow-chart for the validation of the Sexual Activity Questionnaire in women with endometriosis.

– « Related to the partner » refers to 3 items of section 2 of the Sexual Activity Questionnaire (SAQ): 'I do not have a partner at the moment', 'My partner is too tired' and 'My partner is not interested in sex'

– Among the 267 patients, six patients did not complete more than 50% of SAQ-F (four completed only two items of SAQ-F and two patients no item). The remaining 261 patients (who completed more than 50% of SAQ-F) represent the population used for the calculation of SAQ score and the evaluation of SAQ construct validity.

– Among these 261 patients, 198 received surgical treatment and 63 medical treatment.

The 132 who responded to SAQ-F at T0 (before treatment) and T1 (after treatment) represent the population used for the analysis of the responsiveness and the calculation of the minimally important difference (MID). Among these 132 patients, 105 received surgical treatment and 27 medical treatment.

Table I Baseline characteristics of all sexually active patients with endometriosis and according to response to the sexual activity questionnaire.

	All sexually active patients N = 267	Women who completed SAQ at T1 N = 136	Women who did not complete SAQ at T1 N = 131	P value ^a
Center. n (%)				
Poissy	105 (39.3)	48 (35.3)	57 (43.5)	0.169
Versailles	162 (60.7)	88 (64.7)	74 (56.5)	
Main indications for endometriosis treatment. n (%)				
Pain	192 (71.9)	96 (70.6)	96 (73.3)	0.752
Infertility	54 (20.2)	28 (20.6)	26 (19.9)	
Bleeding	3 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.5)	
Others ^b	18 (6.7)	11 (8.1)	7 (5.3)	
Age, years. mean (SD)	33.1 (6.5)	33.3 (6.2)	33.0 (6.7)	0.696
BMI. kg/m ² . mean (SD)	23.1 (4.4)	23.0 (4.1)	23.4 (4.8)	0.590
Parity. mean (SD)	0.5 (0.9)	0.5 (0.8)	0.6 (0.9)	0.437
Gravidity. mean (SD)	0.8 (1.2)	0.8 (1.0)	0.9 (1.4)	0.367
Main pain (VAS). mean (SD)	6.1 (2.5)	5.9 (2.7)	6.2 (2.3)	0.349
Dyspareunia (VAS). mean (SD)	4.3 (2.9)	4.2 (2.8)	4.5 (2.9)	0.399
Medical treatment only. n (%)	63 (23.6)	27 (19.9)	36 (27.5)	0.142
Surgical treatment. n (%)	204 (76.4)	109 (80.1)	95 (72.5)	
rAFS stage (surgical treatment ^c). n (%)				
1	38 (18.6)	20 (18.3)	18 (18.9)	0.974
2	32 (15.7)	16 (14.7)	16 (16.8)	
3	55 (27.0)	30 (27.5)	25 (26.3)	
4	79 (38.7)	43 (39.5)	36 (37.9)	
Anterior DIE ^c . n (%)				
A0 (None)	194 (72.7)	92 (67.6)	102 (77.9)	0.009
A1 (Anterior DIE without bladder)	54 (20.2)	28 (20.6)	26 (19.8)	
A2 (Bladder)	19 (7.1)	16 (11.8)	3 (2.3)	
Posterior DIE ^d . n (%)				
P0 (None posterior DIE)	14 (5.2)	7 (5.1)	7 (5.3)	0.956
P1 (USL)	108 (40.5)	57 (41.9)	51 (38.9)	
P2 (vagina without intestine)	21 (7.9)	11 (8.1)	10 (7.6)	
P3 (Intestine DIE)	124 (46.4)	61 (44.9)	63 (48.1)	

SAQ: sexual activity questionnaire; VAS: Visual analogical scale; AFS stage: stage of American Fertility Society; rAFS: revised American Fertility Society; DIE: deep infiltrating endometriosis; USL: uterosacral ligaments.

^aStudent's t-test for quantitative variables and Chi square test for qualitative variables (comparison of patients).

^bOvarian cyst. endometriosis on magnetic resonance imaging discovery. urinary problem. Missing data.

^cFor 204 patients with surgical treatment in the whole population study; for 109 patients who answered SAQ at T1 (12 months after treatment) and 95 who did not answer.

^dDIE classification according to DIE Chapron classification (Chapron et al. 2003).

T1 (Fig. 1). They represented the population used for the analysis of responsiveness and MID calculation.

At T0, sexually inactive women ($n = 100$) differed from sexually active women ($n = 267$) in having more pelvic pain (6.3 ± 2.4 versus 5.4 ± 2.4 , $P = 0.006$) and dyspareunia (5.5 ± 3.1 versus 4.3 ± 2.9 , $P = 0.004$) (Supplementary Table S1).

The patients' baseline characteristics are listed in Table I. There was no significant difference between the 136 patients who completed SAQ questionnaire at T1 and the 131 who did not (Table I), except for anterior DIE characteristics (less bladder injury in the group of patients who did not complete the SAQ at T1).

Descriptive statistics, score distributions and structural validity of the SAQ

The descriptive analyses of the SAQ are listed in Table II. The proportion of missing data was low (<5% for all items except for the item 'Frequency satisfaction' [5.2%]). There were no floor or ceiling effects.

All items of the SAQ were one-dimensional according to the scree plot (Supplementary Fig. S1). The internal consistency was good (Cronbach alpha = 0.78, 95% CI 0.74–0.81).

The distribution of the SAQ score (0–30) ranged from 2.0 to 28.0 (mean 16.8 ± 5.7).

Table II Descriptive analyses of the 10 items of SAQ-F.

Items	Mean (SD)	Response 0 n (%)	Response 1 n (%)	Response 2 n (%)	Response 3 n (%)	Skewness	Missing data n (%)
Importance	1.5 (0.9)	38 (14.2)	81 (30.3)	109 (40.8)	30 (11.2)	-0.2	9 (3.4)
Pleasure	2.1 (0.9)	17 (6.4)	48 (18.0)	98 (36.7)	98 (36.7)	-0.6	6 (2.3)
Tiredness	1.6 (1.0)	48 (18.0)	56 (21.0)	103 (38.6)	51 (19.1)	-0.3	9 (3.4)
Sexual desire	1.9 (0.9)	14 (5.2)	64 (24.0)	106 (40.0)	77 (28.8)	-0.4	6 (2.3)
Vaginal dryness	1.8 (1.1)	50 (18.7)	41 (15.4)	70 (26.2)	99 (37.1)	-0.5	7 (2.6)
Pain	1.4 (1.1)	74 (27.7)	51 (19.1)	86 (32.2)	50 (18.7)	-0.0	6 (2.3)
Sexual satisfaction	2.0 (1.0)	24 (9.0)	47 (17.6)	87 (32.6)	100 (37.5)	-0.6	9 (3.4)
Frequency	2.1 (0.8)	6 (2.3)	63 (23.6)	99 (37.1)	93 (34.8)	-0.4	6 (2.3)
Frequency variation	0.8 (0.8)	99 (37.1)	124 (46.4)	26 (9.7)	9 (3.4)	0.8	9 (3.4)
Frequency satisfaction	1.6 (1.1)	59 (22.1)	49 (18.4)	91 (34.1)	54 (20.2)	-0.2	14 (5.2)

N = 267 women. Response 0 = lowest sexual quality and response 3 = highest sexual quality.

SAQ-F: women who are sexually active complete Section 3 of the SAQ, the function scale.

Construct validity

As expected, we found significant associations between the SAQ score and: VAS of pelvic pain ($P = 0.029$), VAS of dyspareunia ($P < 0.001$), pain as the main indication for endometriosis treatment ($P = 0.001$), EHP5 ($P < 0.001$), EQ5D ($P = 0.008$), and progestin intake ($P < 0.001$) (Table III and Supplementary Table SII). Unexpected findings emerged with the absence of association between SAQ score and the AFS severity score, and location or extension of the endometriosis (Table III). The results of Pearson correlation and the ANOVA are presented in Supplementary Tables SII and SIII, respectively.

Sensitivity analysis

The sensitivity analysis with complete case analysis confirmed the psychometric validity of the SAQ ($n = 243$). In this subpopulation the Cronbach alpha is good = 0.78 (IC 95%: 0.74–0.81). Supplementary Table SIV provides descriptive analyses of the 10 items of SAQ-F in the subpopulation of patients who completed all 10 items of the SAQ-F. Supplementary Fig. S2 provides the Scree plot of the 10 items of the SAQ-F in this subpopulation. The construct validity was attested by a correlation between the SAQ score and: VAS of dyspareunia ($P < 0.001$), EHP5 ($P < 0.001$) and EQ5D ($P = 0.001$).

Responsiveness and MID

As already mentioned, the 132 patients who completed SAQ-F at T0 and T1 represent the population used for the analysis of the responsiveness and the calculation of the MID.

The SAQ score significantly increased after treatment (Table III). The change in response for each item is detailed in Fig. 2.

In the subgroup of patients with surgical treatment, the SAQ score significantly increased between T0 and T1, while no significant change in SAQ score was observed in the subgroup of patients treated by medical treatment only (Table III). According to the anchor-based approach, the change in SAQ scores between T0 and T1 were significantly correlated with the response to the Sexual CGI-I ($r = -0.3$, $P = 0.003$, $n = 47$) leading to the use of the sexual CGI-I as anchor. Forty-

seven patients declared to be improved (on sexual CGI-I) after treatment. By this method, the MID value was 2.2.

According to the distribution-based approaches, the MID value was 3.0 and 2.6 and based on the half standard of deviation and SEM, respectively ($n = 132$).

The ROC curve with Youden method found a MID value of 4.0, which correctly classifies 75% of cases. The ROC curve using the ROC 0.1 method found a MID value of 2.0, which correctly classifies 75% of cases ($n = 72$, patients were classified as 'improved' or 'persistent or worse'). (Data not shown.)

Discussion

This prospective study supports the psychometric validity of the SAQ in patients with endometriosis. In this population, the SAQ was found to be of a one-dimensional structure and the internal consistency was satisfactory. The SAQ score was also found to be responsive to surgical treatment. We assessed the MID of the SAQ score, which should be useful for future trials with SAQ as the endpoint.

Strengths and weaknesses

Our database included patients with a wide range of endometriosis lesions (DIE and non-DIE in various locations). The rate of response to the SAQ was good (>70%) compared to other studies (Klee et al., 1997; Fugl-Meyer and Fugl-Meyer, 2002; Vistad et al., 2007) and the population was well distributed on the full scale of the instrument. However, only 51% of patients who answered SAQ at T0 completed it at T1. This response rate is comparable to those shown in other studies assessing sexual questionnaires (Clarkson et al., 2001; Fauconnier et al., 2012).

We acknowledge that the effect sizes for the responsiveness of the SAQ were low. However, statistical significance was reached except for the medical treatment group. This could be explained by the use of progestin intake in both subgroups (medical and surgical treatment), which may contribute to decreased libido, dryness and sexual discomfort leading to a lower SAQ score overall. The absence of

Table III Construct validity and responsiveness of the SAQ.

	N	Mean value of SAQ score ± 1 SD	P-value	Effect size	95% CI Effect size
Predefined known groups (N = 261)					
Pain as main indication for endometriosis treatment					
Yes	186	16.1 ± 5.7	0.001	0.5	0.2–0.8
No	75	18.7 ± 5.4			
Pelvic pain (VAS) ^a					
>7	44	14.6 ± 5.9	0.028	0.4	0.0–0.7
≤7	158	16.7 ± 5.6			
Dyspareunia (VAS) ^a					
>7	42	13.4 ± 5.3	<0.001	0.7	0.4–1.0
≤7	200	17.3 ± 5.5			
Sexual intromission pain ^a					
Yes	11	19.2 ± 5.6	0.073	0.6	–0.1–1.2
No	202	16.2 ± 5.5			
EHP-5 ^{b,c}					
<50	124	18.5 ± 5.0	<0.001	0.6	0.3–0.8
> or =50	131	15.4 ± 5.8			
EQ-5D ^c					
>0.79	127	17.8 ± 5.3	0.008	0.3	0.1–0.6
≤0.79	112	15.8 ± 5.9			
rAFS stage ^d					
III–IV	129	16.8 ± 5.8	0.243	0.2	–0.1–0.5
I–II	69	15.7 ± 6.0			
Deep anterior endometriosis ^e					
Yes	69	18.0 ± 5.9	0.055	0.3	0.01–0.5
No	192	16.4 ± 5.6			
Deep posterior endometriosis with intestinal involvement ^e					
Yes	120	17.3 ± 5.6	0.183	0.2	–0.1–0.4
No	141	16.4 ± 5.7			
Progestin intake at T0					
Yes	80	15.0 ± 5.8	<0.001	0.5	0.2–0.8
No	181	17.7 ± 5.5			
Responsiveness (N = 132 who answered the SAQ at T1) ^f					
All patients		132	0.010	0.3	–0.1–0.6
T0		17.0 ± 5.7			
T1		18.5 ± 6.0			
Patients with intestinal endometriosis		59	0.044	0.3	–0.2–0.9
T0		17.7 ± 5.2			
T1		19.5 ± 5.4			
Patients with surgical treatment		105	0.010	0.3	–0.1–0.7
T0		16.5 ± 5.9			
T1		18.4 ± 6.2			
Patients with medical treatment only		27	0.638	0.1	–0.7–0.9
T0		18.8 ± 4.4			
T1		19.3 ± 5.6			

^aNumber of patients differs from 261 because some patients did not answer for dyspareunia, pelvic pain or sexual intromission pain.

^bFor the EHP-5 lower scores indicate better health status.

^cNumber of patients differs from 261, when no answer to other questionnaires such as EQ-5D and EHP-5.

^dConcerning the 198 patients with surgical treatment.

^eAccording to DIE Chapron classification (Chapron et al. 2003).

^fP value with paired data Student's t test.

Construct validity: N = 261, patients sexually active and who answered more than 50% of the SAQ-F at T0.

Responsiveness: N = 132, patients sexually active and who answered the SAQ-F at the first visit before treatment (T0) and 12 months after treatment (T1).

EQ-5D: self-administrated EuroQol 5D; EHP-5: self-administrated Endometriosis Health Profile 5.

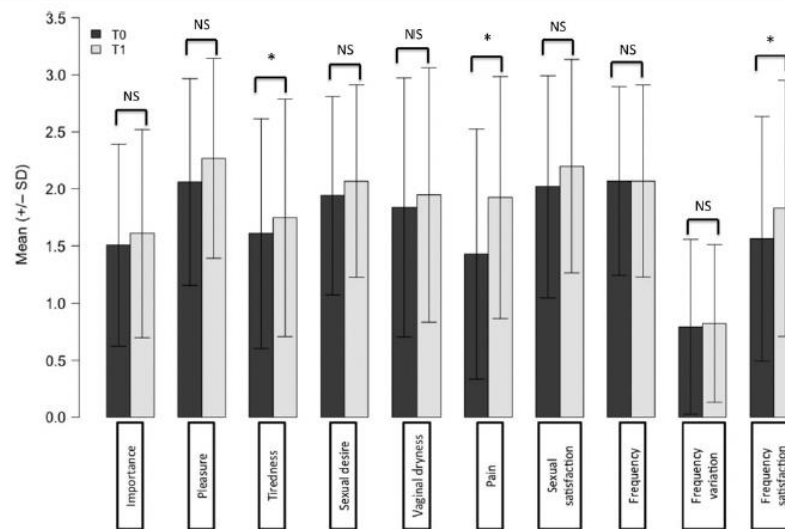


Figure 2 Change in response for each item (responsiveness) of the SAQ-F. Mean of the response for the 10 items of SAQ-F before (T0) and after treatment (T1). 0 = lowest sexual quality and 3 = highest sexual quality. Y-axis refers to the 10 items of SAQ-F. *Statistically significant ($P < 0.05$, paired Student's t-test).

responsiveness for patients who received medical treatment only may be explained by a lack of power with a small sample size. Further studies should be performed to answer this question.

We showed a wide variation in the MID according to the method used. One should note that there is currently no gold standard technique to estimate the MID (Brozek et al., 2006). The assessment of a cut-off point on the ROC curves by Youden and ROC 0.1 methods appears invalid in this case because we observed a large measurement gap between the two methods (4 with Youden and 2 with ROC 0.1). As previously reported by experts, the anchor-based method is more relevant to determine the MID (Revicki et al., 2008). We thus recommend using 2.2 for the MID of the SAQ in future studies in endometriosis populations.

In a non-prespecified complementary analysis, we found that the women who were not included in the study, because they were not sexually active (and did not complete the SAQ-F) ($n = 100$), had significantly more pelvic pain and dyspareunia (complementary analysis is provided in the Supplementary Table S1). This may lead to an overestimated SAQ score in the present study. To assess if the severity of dyspareunia impacts the MID value, we performed another non-prespecified complementary analysis. First, we identified a subgroup of patients with the most severe dyspareunia (defined as a VAS dyspareunia score >4 [4 was the median value of VAS dyspareunia in the population of patients responded to the SAQ-F at T0 and T1]). Second, we calculated the MID with the anchor-based method in this subpopulation. The MID score in most severe dyspareunia patients was 2.8 (P -value = 0.018, 95% CI: 0.52–5.11) and is very similar to the MID of 2.2 calculated in the whole population of the study.

Surprisingly, we did not find a relation between the SAQ score and endometriosis severity (AFS) or location/extension of the endometriosis. The pain was not associated with severity of the endometriosis (AFS and anterior or posterior DIE). However, this does not negatively impact the construct validity of the SAQ because another study (Aubry et al., 2017) has previously demonstrated that endometriosis severity does not impact the patients' quality of life (EHP-5).

One should note that we found a one-dimensional SAQ structure in our study – as opposed to the three-dimensional structure found in the original study (Thirlaway et al., 1996a) – which simplified the calculation of the overall score. This could be explained by the different populations in the two studies: patients with endometriosis in our study and oncology patients in that of Thirlaway et al.

Furthermore, the inclusion of two intervention centers may have induced a potential center effect. However both centers are reference centers for endometriosis treatment with extensive experience in surgery for DIE and both used standardized surgical procedures and medical treatment. On the contrary, the inclusion of two intervention centers could be viewed as a strength because it increases the external validity of our findings.

Implications

Sexual quality of life is frequently impaired by endometriosis. It was therefore important to validate a patient-reported outcome tool to assess sexual quality of life. Although the SAQ has previously been used in the field of endometriosis (Garry et al., 2000), to date it has not been validated in this population. We now provide the validation of the SAQ in a large population of patients with endometriosis.

Other sexual quality-of-life questionnaires have been developed. One of the most popular is the female sexual function index (FSFI), developed by Rosen et al. (Rosen et al., 2000). In their scoring algorithm, 15 of the 19 items refer to sexual activity and the items are scored from 0 to 5 (with 0 for 'no sexual activity during the past 4 weeks'). However, a score of 0 could refer to the absence of sexual activity for a reason other than sexual dysfunction, e.g. the absence of a partner (Hevesi et al., 2017). This confusion could lead to bias. Moreover, in a study by Vercellini, the FSFI did not show good responsiveness as attested by a mean total FSFI score which never exceeded the normal cut-off limit of 26.55 (Vercellini et al., 2013).

The SAQ thus has the added benefit of differentiating between sexually active or inactive women and identifying the reasons for sexual inactivity. Moreover, the SAQ is brief, easy to use, and does not include intimidating questions that could limit the answers (fewer than 6% of missing answers).

Our study shows that the SAQ score is responsive in the context of surgical therapy. It could therefore be recommended to evaluate sexual function after surgical treatment for future clinical research evaluating therapeutic strategies in patients with endometriosis.

Conclusion

Because endometriosis is a common disease and strongly impairs sexual quality of life, it is crucial to develop easy-to-use validated tools for clinical practice and therapeutic evaluation. The SAQ is now validated in this population and could be used as a patient-reported outcome in future studies. More investigations are needed to assess the responsiveness of the SAQ after medical treatment.

Supplementary data

Supplementary data are available at *Human Reproduction* online.

Acknowledgements

The 'Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation' of Versailles (France) and the 'Centre Hospitalier Inter-régional' de Poissy (France) for sponsoring the study, and for their help in data collection. We are also grateful to Pr Antoine Vanier for his helpful statistical comments on MID.

Authors' roles

A.F. was coordinator of the project. A.F. and P.P. conceived and designed the study. A.O., A.F., P.P. and J.D.C. contributed to data collection. A.F. and P.P. performed surgical procedures and medical follow-up. A.O. analyzed and interpreted the data. A.O. wrote the manuscript. A.R. and X.D. reviewed the data analyses and the manuscript. All authors approved the final submitted version of the manuscript.

Funding

The study was funded by the 'Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation' of Versailles, France and the 'Institut de Recherche en Santé de la Femme' (IRSf).

Conflict of interest

None declared.

References

- Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;**82**:878–884.
- Angst F, Aeschlimann A, Angst J. The minimal clinically important difference raised the significance of outcome effects above the statistical level, with methodological implications for future studies. *J Clin Epidemiol* 2017;**82**:128–136.
- Aubry G, Panel P, Thiollier G, Huchon C, Fauconnier A. Measuring health-related quality of life in women with endometriosis: comparing the clinimetric properties of the Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5) and the EuroQol-5D (EQ-5D). *Hum Reprod* 2017;**32**:1258–1269.
- Barbara G, Facchin F, Buggio L, Somigliana E, Berlanda N, Kustermann A, Vercellini P. What is known and unknown about the association between endometriosis and sexual functioning: a systematic review of the literature. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2017a;**24**:1566–1576.
- Barbara G, Facchin F, Meschia M, Berlanda N, Frattaruolo MP, Vercellini P. When love hurts. A systematic review on the effects of surgical and pharmacological treatments for endometriosis on female sexual functioning. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017b;**96**:668–687.
- Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;**92**:1825–1833.
- Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Daraï E. Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;**30**:994–1001.
- Brozek JL, Guyatt GH, Schünemann HJ. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure. *Health Qual Life Outcomes* 2006;**4**:69.
- Brédart A, Dolbeault S, Savignoni A, Besancenet C, This P, Giami A, Michaels S, Flahault C, Falcou M-C, Asselain B et al. Prevalence and associated factors of sexual problems after early-stage breast cancer treatment: results of a French exploratory survey. *Psychooncology* 2011;**20**:841–850.
- Carmack Taylor CL, Basen-Engquist K, Shinn EH, Bodurka DC. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;**22**:881–889.
- Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson J-B, Bréart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005;**20**:507–513.
- Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, Foulot H, Jacob S, Vieira M, Barakat H, Fauconnier A. Deep pelvic endometriosis: management and proposal for a 'surgical classification'. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;**31**:197–206.
- Chapron C, Dubuisson JB, Fritel X, Fernandez B, Poncelet C, Béguin S, Pinelli L. Operative management of deep endometriosis infiltrating the uterosacral ligaments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;**6**:31–37.
- Chevalier J, De Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care* 2013;**14**:57–66.
- Clarkson J, Newton C, Bick D, Gyte G, Kettle C, Newburn M, Radford J, Johanson R. Achieving sustainable quality in maternity services – using audit of incontinence and dyspareunia to identify shortfalls in meeting standards. *BMC Pregnancy Childbirth* 2001;**1**:4.

- Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003;**56**:395–407.
- Falissard B Valider un instrument de mesure subjective. *Mes Subj En Santé Perspect Méthodologique Stat* 2008; Masson.
- Fallowfield L, Fleissig A, Edwards R, West A, Powles TJ, Howell A, Cuzick J. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: psychosocial impact on women participating in two randomized controlled trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;**19**:1885–1892.
- Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;**94**:149–158.
- Fauconnier A, Goltzene A, Issartel F, Janse-Marec J, Blondel B, Fritel X. Late post-partum dyspareunia: does delivery play a role? *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol* 2012;**22**:225–232.
- Fauconnier A, Huchon C, Chaillou L, Aubry G, Renouvel F, Panel P. Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2017;**26**:213–220.
- Fernandez I, Reid C, Dziurawiec S. Living with endometriosis: the perspective of male partners. *J Psychosom Res* 2006;**61**:433–438.
- Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2007;**22**:1142–1148.
- Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril* 2005;**83**:573–579.
- Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Deep dyspareunia: causes, treatments, and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;**20**:394–399.
- Fugl-Meyer K, Fugl-Meyer AR. Sexual disabilities are not singularities. *Int J Impot Res* 2002;**14**:487–493.
- Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002;**94**:39–49.
- Garratt AM, Torgerson DJ, Wyness J, Hall MH, Reid DM. Measuring sexual functioning in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;**102**:311–316.
- Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2000;**107**:44–54.
- Gaunt DM, Metcalfe C, Ridd M. The Patient-Oriented Eczema Measure in young children: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016;**71**:1620–1625.
- Gerlinger C, Schmelter T. Determining the non-inferiority margin for patient reported outcomes. *Pharm Stat* 2011;**10**:410–413.
- Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes* 2010;**8**:138.
- Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;**118**:622–629.
- Hevesi K, Mészáros V, Kövi Z, Márki G, Szabó M. Different Characteristics of the Female Sexual Function Index in a sample of sexually active and inactive women. *J Sex Med* 2017;**14**:1133–1141.
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;**10**:407–415.
- Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989;**27**:S178–S189.
- Klee M, Groenewold M, Machin D. Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 1997;**6**:27–34.
- Mabrouk M, Montanari G, Di Donato N, Del Forno S, Frascà C, Geraci E, Ferrini G, Vicenzi C, Raimondo D, Villa G et al. What is the impact on sexual function of laparoscopic treatment and subsequent combined oral contraceptive therapy in women with deep infiltrating endometriosis? *J Sex Med* 2012;**9**:770–778.
- Meana M, Lykins A. Negative affect and somatically focused anxiety in young women reporting pain with intercourse. *J Sex Res* 2009;**46**:80–88.
- Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;**8**:283–298.
- Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, Giovanardi G, Zannoni L, Vicenzi C, Solfrini S, Mignemi G, Villa G, Mabrouk M et al. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. *J Sex Med* 2013;**10**:1559–1566.
- Orley J, Kuyken W. The development of the World Health Organization Quality of Life assessment instrument (the WHOQOL). In: *Qual Life Assess Int Perspect*. Germany: Heidelberg, 1994, 41–60.
- Revidik D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008;**61**:102–109.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, Ferguson D, D'Agostino R. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;**26**:191–208.
- Rosnow RL, Rosenthal R. Computing contrasts, effect sizes, and counter-nulls on other people's published data: general procedures for research consumers. *Psychol Methods* 1996;**4**:331–340.
- Stull DE, Wasiak R, Kreif N, Raluy M, Colligs A, Seitz C, Gerlinger C. Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2014;**23**:103–117.
- Thirlaway K, Fallowfield L, Cuzick J. The Sexual Activity Questionnaire: a measure of women's sexual functioning. *Qual Life Res* 1996a;**5**:81–90.
- Thirlaway K, Fallowfield L, Cuzick J. The Sexual Activity Questionnaire: a measure of women's sexual functioning. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 1996b;**5**:81–90.
- Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**190**:1264–1271.
- Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, Fedele L. Surgical versus low-dose progesterone treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;**28**:1221–1230.
- Vercellini P, Meana M, Hummelshoj L, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Priorities for endometriosis research: a proposed focus on deep dyspareunia. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif* 2011;**18**:114–118.
- Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;**65**:299–304.
- Vistad I, Fosså SD, Kristensen GB, Mykletun A, Dahl AA. The sexual activity questionnaire: psychometric properties and normative data in a norwegian population sample. *J Womens Health* 2007;**16**:139–148. 2002.
- Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, Anton-Culver H, Berkowitz R, Aziz N. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2005;**97**:310–317.
- Wyrrwich KW, Tiemeijer WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 1999;**52**:861–873.
- Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;**3**:32–35.

Supplementary Data 1- Human Reprod

Sexual Activity Questionnaire (SAQ): English version

Appendix 1: Sexual activity questionnaire (© Fallowfield)

STRICTLY CONFIDENTIAL

Occasionally, around the time of the menopause, some women notice hormonal changes which may affect their sexual relationships. Although the following questions are sensitive and personal, they are important in determining how hormonal treatment affects this part of your life. Please be assured that your responses to these questions will remain confidential.

- | | yes | no |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Are you currently married or having an intimate relationship with someone? | ☐ | ☐ |
| 2. Have you changed you sexual partner in the last 6 months? | ☐ | ☐ |
| 3. Do you engage in sexual activity with anyone at the moment? | ☐ | ☐ |
- If 'Yes' please go to next page If 'No' please answer remaining questions on this page

I am not sexually active at the moment because:
(please tick as many of these items as apply)

- | | |
|--|--------------------------|
| a) I do not have a partner at the moment | ☐ |
| b) I am too tired | ☐ |
| c) My partner is too tired | ☐ |
| d) I am not interested in sex | ☐ |
| e) My partner is not interested in sex | ☐ |
| f) I have a physical problem which makes sexual relations difficult or uncomfortable | ☐ |
| g) My partner has a physical problem which makes sexual relations difficult or uncomfortable | ☐ |
| h) Other reasons (please describe) | ☐ |

STRICTLY CONFIDENTIAL

Please read each of the following questions carefully and tick the box that best indicates your sexual feelings and experiences during the past month.

<i>During the past month:</i>	very much	somewhat	a little	not at all
1. Was 'having sex' an important part of your life this month?	☐	☐	☐	☐
2. Did you enjoy sexual activity this month?	☐	☐	☐	☐
3. In general, were you too tired to have sex?	☐	☐	☐	☐
4. Did you desire to have sex with your partner(s) this month?	☐	☐	☐	☐
5. During sexual relations, how frequently did you notice dryness of your vagina this month?	☐	☐	☐	☐
6. Did you feel pain or discomfort during penetration this month?	☐	☐	☐	☐
7. In general, did you feel satisfied after sexual activity this month?	☐	☐	☐	☐
	5 times or more	3-4 times	1-2 times	not at all
8. How often did you engage in sexual activity this month?	☐	☐	☐	☐
	much more	somewhat more	about the same	less than usual
9. How did this frequency of sexual activity compare with what is usual for you?	☐	☐	☐	☐
	very much	somewhat	a little	not at all
10. Were you satisfied with the frequency of sexual activity this month?	☐	☐	☐	☐

Sexual Activity Questionnaire (SAQ): French version

Code Hôpital : _ _ _ _

Code Patient : _ _ _ _

PARTIE VI **Qualité de vie sexuelle**

Bien qu'elles soient délicates et personnelles, les questions suivantes sont importantes pour déterminer l'impact de vos symptômes sur votre activité sexuelle. Soyez assurée que vos réponses à ces questions demeureront confidentielles.

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| VI.1. Êtes-vous mariée ou avez-vous actuellement une relation stable avec quelqu'un ? | ☐ 1 | ☐ 0 |
| VI.2. Avez-vous changé de partenaire sexuel au cours des six derniers mois ? | ☐ 1 | ☐ 0 |
| VI.3. Êtes-vous actuellement active sur le plan sexuel ? | ☐ 1 | ☐ 0 |

Si votre réponse est "Oui", passez à la page suivante

Si votre réponse est "Non", répondez aux autres questions de cette page

J'ai répondu "Non" à la question numéro 3. Je ne suis pas active sur le plan sexuel en ce moment parce que:

(Veuillez cocher toutes les cases correspondant à votre situation.)

- | | |
|--|----------------------------|
| a) Je n'ai pas de partenaire en ce moment | ☐ 1 |
| b) Je suis trop fatiguée | ☐ 2 |
| c) Mon partenaire est trop fatigué | ☐ 3 |
| d) Le sexe ne m'intéresse pas | ☐ 4 |
| e) Le sexe n'intéresse pas mon partenaire | ☐ 5 |
| f) J'ai un problème physique qui rend les relations sexuelles difficiles ou inconfortables | ☐ 6 |
| g) Mon partenaire a un problème physique qui rend les relations sexuelles difficiles ou inconfortables | ☐ 7 |
| h) Autres raisons (veuillez préciser) | ☐ 8 |

Code Hôpital : ____

Code Patiente : ____

Veuillez remplir cette section si vous êtes active sur le plan sexuel (c'est-à-dire si vous avez répondu "Oui" à la question numéro 3).

Veuillez lire attentivement chacune des questions ci-dessous et cocher la case qui correspond le mieux à vos expériences et à vos sentiments relativement au sexe au cours des 4 dernières semaines.

Au cours des 4 dernières semaines:

	Beaucoup	Modérément	Un peu	Pas du tout
VL4. Les relations sexuelles ont-elles occupé une place importante dans votre vie au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0
VL5. Avez-vous éprouvé du plaisir lors de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0
VL6. En général, étiez-vous trop fatiguée pour avoir des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	0	1	2	3
VL7. Avez-vous éprouvé le désir d'avoir des relations sexuelles avec votre (vos) partenaire(s) au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0
VL8. Avez-vous constaté une sécheresse vaginale lors de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	0	1	2	3
VL9. Avez-vous ressenti de la douleur ou de l'inconfort durant la pénétration au cours des 4 dernières semaines ?	0	1	2	3
VL10. En général, avez-vous éprouvé un Sentiment de satisfaction après vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0
	5 fois ou +	3-4 fois	1-2 fois	jamais
VL11. Combien de fois avez-vous eu des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0

	Bien plus élevée que d'habitude	Un peu plus élevée que d'habitude	A peu près la même que d'habitude	Moins élevée que d'habitude
VI.12. Quelle a été la fréquence de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines par rapport à ce qui est habituel pour vous ?	3	2	1	0
	Très satisfaite	Modérément satisfaite	Un peu satisfaite	Pas du tout satisfaite
VI.13. Avez-vous été satisfaite de la fréquence de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0

Supplementary Data 2- Sexual Clinical Global Impression Improvement scale

Your current symptoms are:

Not concernedq0

Recovered.....q1

Improved.....q2

Persistent..... q3

Worse.....q4

Supplementary Data 3- Estimation of the MID by step-wise triangulation

Minimally important difference (MID) was first estimated by an anchor-based method using the sexual CGI-I. The correlation between the score change of the SAQ and the response to sexual CGI-I were checked by Pearson's correlation coefficient [354]. The MID was computed as the mean score change from T0 to T1 in the subgroup of women who answered "improved" after treatment according to sexual CGI-I [385].

The second estimation was by a distribution-based approach among women who answered the SAQ questionnaire at T0 and T1 [386]. It consisted of measuring the SEM [355] and half of the SD of baseline scores [356]. The SEM describes the error associated with the measurement. It is estimated by the SD of the instrument multiplied by the root of one minus its reliability coefficient ($SEM = SD \times \sqrt{1 - \text{Cronbach } \alpha}$). The distribution-based approach gives a starting point for the interpretation of change by defining the "noise" that must be surpassed in order to interpret the change as important.

The third way of estimating the MID was by assessing a cut-off point on the receiver operating characteristic (ROC) curves. This analyzed the performance of classification into two categories "improved" and "not improved" patients on the basis of the individual SAQ score differences (baseline to follow-up (after treatment) [357]. We used the response to the sexual CGI-I to define patients who improved or not (not improved included "persistent" and "worse"). The ROC curve was constructed using the difference of SAQ score before and after treatment.

This cut-off point is the value of the difference of the SAQ (T1-T0) that best discriminates subjects who have improved versus those who have not changed or got worse. This cut-off point, which was the point with best balance between sensitivity and specificity [350,351] to show which patients improved, could be assessed by the *Youden* or ROC 0.1 method.

Supplementary Table SI Baseline characteristics according to whether patients were sexually active or not.

	Women with confirmed endometriosis and who are sexually active at T0 (Women included) N=267	Women with confirmed endometriosis and who are not sexually active at T0 (Women not included) N=100	p value ^(a)
Center. n (%)			
Poissy	105 (39.3)	32 (32.0)	0.196
Versailles	162 (60.7)	68 (68.0)	
Age. years. mean (SD)	33.1 (6.5)	33.7 (6.3)	0.436
BMI. kg/m ² . mean (SD)	23.1 (4.4)	22.2 (3.8)	0.191
Parity. mean (SD)	0.5 (0.9)	0.5 (0.8)	0.440
Gravidity. mean (SD)	0.8 (1.2)	0.8 (1.1)	0.624
Main pain (VAS). mean (SD)	6.1 (2.5)	6.7 (2.5)	0.033
Pelvic pain	5.4 (2.4)	6.3 (2.4)	0.006
Dyspareunia (VAS). mean (SD)	4.3 (2.9)	5.5 (3.1)	0.004
Surgical treatment	204 (80.1)	81 (81.0)	0.347
Medical treatment	63 (19.9)	19 (19.0)	
rAFS stage (surgical treatment ^(b)). n (%)			0.047
1	38 (18.3)	22 (27.2)	
2	32 (14.7)	20 (24.7)	
3	55 (27.5)	16 (19.8)	
4	79 (39.5)	23 (28.4)	
Anterior DIE ^(c,d) . n (%)			0.014
A0 (None)	194 (72.7)	83 (83.0)	
A1 (Anterior DIE without bladder)	54 (20.2)	17 (17.0)	
A2 (Bladder)	19 (7.1)	0 (0.0)	
Posterior DIE ^(c,d) . n (%)			0.056
P0 (None posterior DIE)	14 (5.2)	12 (12.0)	
P1 (USL)	108 (40.5)	42 (42.0)	
P2 (vagina without intestine)	21 (7.9)	3 (3.0)	
P3 (Intestine DIE)	124 (46.4)	43 (43.0)	
EHP5. mean (SD)	48.0 (20.8)	50.3 (21.6)	0.374
EQ5D. mean (SD)	0.6 (0.3)	0.5 (0.3)	<0.001

BMI: Body mass index; rAFS stage: revised stage of American Fertility Society

^(a) Student's t-test for quantitative variables et Chi square test for qualitative variables

^(b) for 204 patients with surgical treatment in the baseline population ; and for 81patients with surgical treatment in sexually inactive patients

^(c) DIE classification according to DIE Chapron classification (*Chapron et al* 2003). ^(d) Due to missing data, the total is different from the 106 women who were not included in the study

Supplementary Table SII Relationship between SAQ score and numerical variables.

SAQ score	R	p*
Age	-0.03	0.613
Pain as main indication (VAS)	-0.11	0.082
Pelvic pain (VAS)	-0.23	0.001
Dyspareunia (VAS)	-0.36	<0.001
AFS score	-0.02	0.752
EHP5	-0.34	<0.001
EQ5D	0.22	0.001

N=267 Patients at T0. Pearson correlation.

SAQ: Sexual Activity Questionnaire, VAS: Visual analogical scale, AFS: American Fertility Society, EHP5: Endometriosis Health Profile-5, EQ5D: EuroQoL Group 5D

p<0.05 ; * Pearson's correlations

Supplementary Table SIII Relationship between SAQ score and categorical variables.

	N (Baseline population N=267)	N (Population used for SAQ score calculation, N=261)	Mean SAQ score (SD)	p**
Main indication for endometriosis treatment				
Pain	192	186	16.1 (5.7)	0.001**
Infertility	54	54	19.1 (5.4)	
Bleeding	3	3	11.3 (0.6)	
Others	18	18	18.8 (4.8)	
Localisation of pain during intercourse*				
- Intromission only	11	11	19.2 (5.6)	0.003**
- Deep penetration only	139	138	17.0 (5.3)	
- Intromission and deep penetration	42	38	13.9 (6.0)	
- Unclear	26	26	15.0 (4.6)	
rAFS stage (surgical treatment)#				
- stage 1	38	38	15.5 (6.0)	0.424**
- stage 2	32	31	16.0 (6.1)	
- stage 3	55	53	17.5 (5.0)	
- stage 4	79	76	16.3 (6.2)	
Deep anterior endometriosis				
- A0 (None)	194	192	16.4 (5.6)	0.129**
- A1 (Anterior DIE without bladder)	54	52	18.2 (5.7)	
- A2 (Bladder)	19	17	17.2 (6.5)	
Deep posterior endometriosis				
- No	14	14	17.0 (4.1)	0.451**
- Sacral uterine ligament	108	106	16.5 (6.0)	
- Vagina without intestine	21	21	15.4 (5.2)	
- Intestine Deep endometriosis	124	120	17.3 (5.6)	
Douglas Filling (surgical treatment) #,£				
- No	77	77	16.3 (5.8)	0.997**
- Partial	51	48	16.4 (6.1)	
- Full	72	69	16.4 (6.0)	

N=267 patients at T0.

rAFS : American Fertility Society revised, DIE: Deep Infiltrating Endometriosis

All calculations (columns “Mean SAQ score (SD)” and “p”) have been performed based on the 261 sexually active patients and who respond to more than 50% of SAQ-F

p < 0.05

* Because of missing data the total is different from 267 or 261

** ANOVA was used between SAQ score and qualitative variables with several classes

Baseline population (N=267): patients with surgical treatment N=204 / Population used for SAQ score calculation (N=261): patient with surgical treatment N=198

£ Because of missing data, the total is different from 204 and 198.

Supplementary Table SIV Descriptive analyses of the 10 items of SAQ-F in the subpopulation of patients who completed all 10 items of the SAQ-F (n=243) (Sensitivity analysis)

variables	0(%)	1(%)	2(%)	3(%)	NA(%)	n
AVI.4	34 (13.99)	76 (31.28)	104 (42.8)	29 (11.93)	0 (0)	243
AVI.5	12 (4.94)	45 (18.52)	92 (37.86)	94 (38.68)	0 (0)	243
AVI.6	43 (17.7)	52 (21.4)	99 (40.74)	49 (20.16)	0 (0)	243
AVI.7	13 (5.35)	60 (24.69)	97 (39.92)	73 (30.04)	0 (0)	243
AVI.8	45 (18.52)	39 (16.05)	65 (26.75)	94 (38.68)	0 (0)	243
AVI.9	68 (27.98)	47 (19.34)	83 (34.16)	45 (18.52)	0 (0)	243
AVI.10	20 (8.23)	44 (18.11)	82 (33.74)	97 (39.92)	0 (0)	243
AVI.11	3 (1.23)	60 (24.69)	92 (37.86)	88 (36.21)	0 (0)	243
AVI.12	90 (37.04)	118 (48.56)	26 (10.7)	9 (3.7)	0 (0)	243
AVI.13	55 (22.63)	47 (19.34)	88 (36.21)	53 (21.81)	0 (0)	243

In this subpopulation, there was no ceiling or floor effect

Do high-dose progestins impair sexual function in women treated for endometriosis? A prospective observational longitudinal study

Anne Oppenheimer^{1,2}  | Stéphane Verdun³ | Mathilde Perot⁴ | Joseph Du Cheyron⁵ | Pierre Panel⁶ | Arnaud Fauconnier^{1,4}

¹EA 7285 Research Unit 'Risk and Safety in Clinical Medicine for Women and Perinatal Health', Versailles-Saint-Quentin University (UVSQ), Montigny-le Bretonneux, France

²Department of Reproductive Medicine and Fertility Preservation, Hôpital universitaire Antoine Bécélère, Clamart, France

³Biostatistics Department-Delegations for Clinical Research and Innovation, Lille Catholic Hospitals, Lille Catholic University, Lille, France

⁴Department of Gynecology and Obstetrics, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France

⁵Clinical Research Department, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France

⁶Department of Gynecology and Obstetrics, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, France

Correspondence

Anne Oppenheimer, Department of Reproductive Medicine and Fertility Preservation, Hôpital universitaire Antoine Bécélère, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart, France.
Email: anneoppenheimer@yahoo.fr

Funding information The Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation of Versailles and the Institut de Recherche en Santé de la Femme provided a grant for the study.

Abstract

Introduction: High-dose progestins are used as an effective therapy for painful symptoms of endometriosis but their impact on sexual function has been poorly studied. The study aims to assess the impact of high-dose progestin on sexual function among women treated for endometriosis.

Material and methods: In this bicenter prospective observational study, women with endometriosis who received medical or surgical treatment for endometriosis and who were sexually active were included. They completed the Sexual Activity Questionnaire (SAQ, a validated tool) before (T0) and 12 months after (T1) endometriosis treatment. We classified patients into two groups according to whether they were using high-dose progestins at T1: a high-dose progestin group and a control group. The main outcome was sexual function measured by the SAQ score (from 0 to 30) at T1. The secondary outcomes were each individual SAQ item, the dyspareunia 100-mm visual analog scale (VAS) and the quality of life assessed with EuroQoL Group 5D Index (EQ-5D) at T1. We also assessed the change in dyspareunia VAS and quality of life between T0 and T1. The Ethics Committee of Ile-de-France (Act 2004-806, 9 August 2004) approved the study.

Results: Among 214 women included, 25 (12%) were exposed to high-dose progestins at T1. The SAQ score of women exposed to high-dose progestins was significantly lower compared with the control group, with or without adjustment for covariates (15.5 ± 6.3 vs 18.3 ± 6.2 , $P = .03$, adjusted effect size -0.44 [95% CI -0.86 to -0.02], $P = .04$). High-dose progestin intake at T1 was associated with a lower subscore on two SAQ items: pleasure (1.8 ± 0.8 vs 2.2 ± 0.9 , $P = .02$), and satisfaction with frequency of intercourse (1.2 ± 1.2 vs 1.8 ± 1.1 , $P = .02$). In the overall population, dyspareunia VAS and quality of life assessed by EQ-5D improved between T0 and T1 (45 ± 29 at T0 vs 28 ± 29 at T1, $P < .001$; 0.78 ± 0.14 at T0 vs 0.86 ± 0.14 at T1, $P < .001$, respectively). At T1, the groups did not differ significantly for dyspareunia VAS (effect size 0.36 [95% CI -0.06 to 0.78], $P = .10$) and quality of life (EQ-5D, effect size 0.02 [95% CI -0.40 to 0.44], $P = .91$).

Abbreviations: ANCOVA, analysis of covariance; EQ-5D, EuroQoL Group 5D Index; SAQ, Sexual Activity Questionnaire; VAS, visual analog scale.

© 2020 Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG). Published by John Wiley & Sons Ltd

Conclusion: In this observational study, high-dose progestins impair the sexual function of women treated for endometriosis even though they improved dyspareunia.

KEYWORDS

dyspareunia, endometriosis, progestins, sexual activity questionnaire, sexual function

1 | INTRODUCTION

Endometriosis is a chronic inflammatory disease affecting 5%-10% of women of reproductive age.¹ Estrogens promote the growth of endometriotic implants. Endometriosis is associated with pain symptoms and dyspareunia.¹ Chronic pelvic pain leads to a significant reduction in sexual satisfaction² and severe deep dyspareunia is associated with worse sexual quality of life.³

Management of endometriosis includes medical and surgical options. Hormonal treatments play a pivotal role by suppressing ovulation and inducing a hypoestrogenic state. This hormonal treatment can include high-dose progestins, combined hormonal contraceptives, and gonadotropin-releasing hormone agonists.

High-dose progestins have been widely used as first-line hormonal therapies for more than 30 years⁴ because of their favorable efficacy and safety profile. They have demonstrated benefits for pain symptoms and deep dyspareunia,⁵ and for prevention of postoperative disease recurrence.⁶ Moreover, they do not significantly increase thrombotic risk and can be used for women with cardiovascular or metabolic contraindications for estrogen-progestins. Their action involves several mechanisms: they induce anovulation and local modulation of immune response, and inhibit angiogenesis.⁷

The most common side effects experienced with high-dose progestins are weight gain (reported by about 30% of women), breakthrough bleeding (about 24%), and decreased libido (about 10%);⁸ the latter interferes with sexual desire. Although the effect of high-dose progestins on pain symptoms has been well studied in women with endometriosis, less is known about their impact on this population's sexual function.

Given this background, the objective of our study was to assess the impact of high-dose progestin intake on sexual function in a population of women treated for endometriosis.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design

This prospective longitudinal study of women undergoing treatment for proven endometriosis took place in two academic departments in France (CH de Versailles and CHI de Poissy-Saint-Germain) from March 2011 through December 2016. The two centers work together and follow the same treatment guidelines. Standardized questionnaires are systematically used to assess pelvic pain symptoms and

Key message

High-dose progestins are commonly used to treat endometriosis. In this observational study, although progestins improve dyspareunia, the use of high-dose progestins as medical treatment or as a complement of surgery is associated with impaired sexual function.

quality of life, including the Sexual Activity Questionnaire (SAQ)⁹ (described in Section 2.3).

2.2 | Participants

We enrolled sexually active women (≥ 18 years), who were referred for pain symptoms of at least 3 months duration or for other symptoms potentially related to endometriosis (ie, infertility, bleeding) and with a diagnosis of endometriosis.

For women treated surgically, a histological examination with ectopic endometrial glands and stroma outside the endometrial cavity was considered proof of endometriosis. For women with medical treatment and without laparoscopic diagnosis, endometriosis was considered with any of the following: typical macroscopic blue-black nodule on vaginal examination; hyperintense foci on T1-weighted images, or small hyperintense cavities on T2-weighted images on magnetic resonance imaging; abnormal hypoechoic linear thickening and nodules or masses with or without regular contours on ultrasound performed by an expert.¹⁰⁻¹³

Exclusion criteria were an inability to read French, the presence of another pelvic pathology, chronic pain not related to endometriosis (eg, fibromyalgia, even if associated with confirmed endometriosis), no sexual activity, or no answer to the SAQ.

2.3 | Measurements

The data came from a French prospective observational database, which has the objective to study the quality of life in women with endometriosis¹⁴ and the effect of different therapeutics.

At the first visit, before treatment (T0), each woman who agreed to participate completed standard self-administered questionnaires. We collected: age, height, weight, gravidity, parity, infertility, characteristics of endometriosis, intensity

of pain (pelvic pain and dyspareunia; assessed with a 100-mm visual analog scale [VAS]), and quality of life, evaluated with the French version of the EuroQoL Group 5D (EQ-5D).¹⁵ The EQ-5D Index quantifies health state in terms of five dimensions (mobility, self-care, usual activity, pain or discomfort, and anxiety or depression).

Sexual function was also assessed at T0, with the French version of the SAQ, previously validated in patients treated for endometriosis.¹⁶ (see Supplementary material, Appendix S1). The French version of the SAQ⁹ comprises three sections. The first assesses whether the patient is sexually active and asks those who are not to describe reasons for their lack of sexual activity in Section 2. Patients who are sexually active complete Section 3 of the SAQ, which is named SAQ-F for function scale. The SAQ-F contains 10 questions (items 4-13) assessing several aspects of sexual function: the importance of sex, pleasure, tiredness, sexual desire, vaginal dryness, penetration pain, sexual satisfaction, frequency of intercourse, variation from usual frequency, and satisfaction with this frequency. A score is assigned to each response ranging from 0 (lowest sexual quality) to 3 (highest sexual quality) for all questions. A total score (ranging from 0 to 30) is calculated by summing all items. A lower score indicates poorer sexual function. The SAQ score was calculated only for women who responded to more than 50% of the SAQ-F questions, and a mean score based on the individual's completed items was calculated as previously published.¹⁶ The minimally important difference (the smallest difference perceived by the patient as beneficial or harmful) has been recently determined at 2.2 for the SAQ score.¹⁶

The same self-administered questionnaires were completed at 12 months (± 3 months) after treatment (second visit, T1).

2.4 | Treatment (medical/surgical)

Medical treatment eliminated menstruation by different hormonal options: progestin pills (high or very low dose), progestin implants or intrauterine device with progestin, combined oral contraceptive pills, or a gonadotropin-releasing hormone agonist. The first-line choice was combined oral contraceptive pills or high-dose progestin. The choice for high-dose or low-dose progestins depended on tolerance and contraindication and was left at the discretion of the practitioner and the woman.

Surgical treatment aimed for the complete excision of endometriosis, if possible. Some women treated by surgery also received medical treatment before and/or after surgery, as jointly decided by the physician and the patient.

2.5 | Groups of patients

We identified two groups of women according to their use of any high-dose progestin at T1 (ie, 12 months after medical or surgical treatment for endometriosis):

- Women exposed to any high-dose progestin at T1 (high-dose progestin group). These were women who had been treated by one of the following treatments for more than 1 month and were currently being so treated when they responded to the questionnaires at T1: chlormadinone acetate 10 mg, norgestrel acetate 5 mg, medrogestone acetate 5 mg, promegestone 0.5 mg, and cyproterone acetate 50 mg (with antiandrogenic and progestinic properties). They could have been treated medically (including high-dose progestins) or surgically, as high-dose progestin was used as a postoperative adjuvant therapy.
- Women who had not been exposed to high-dose progestins at T1 (control group). These women could have received hormonal therapy that included very low doses of progestins, progestin implants, or an intrauterine device with progestin. Women in this group could also have been treated medically or surgically, or both.

2.6 | Outcomes

The primary outcome was sexual function measured by the SAQ score (from 0 to 30) at T1. The secondary outcomes were each individual SAQ item, the dyspareunia VAS, and the quality of life at T1. We also assessed the changes of dyspareunia VAS and quality of life between T0 and T1.

2.7 | Statistical analyses

Baseline characteristics were described as frequencies and percentages for categorical variables and as means and standard deviations (SD) for continuous variables. Groups were compared by chi-squared tests or Fisher exact tests as appropriate for categorical variables, and Student's *t* tests for quantitative variables (with normality assumptions checked).

To evaluate the impact of high-dose progestin treatment on sexual function (primary outcome), we performed an analysis of covariance (ANCOVA). The ANCOVA was used to adjust for baseline SAQ scores (at T0) and to provide an unbiased estimate of the mean group difference of the 1-year post-treatment SAQ scores.

First, we tested the impact of several factors on the SAQ score at T1, adjusted for the SAQ score at T0. Those factors were "pain as the main indication for endometriosis consultation at T0," "pelvic pain > 70 mm at T0," "dysmenorrhea > 70 mm at T0," "deep posterior endometriosis at T0,"¹⁷ "assisted reproductive technology (ART)" (for infertile women),¹⁸ "EQ-5D > 0.83 (median index in the population) at T0," "depression or anxiety at T0,"¹⁹ "exposure to high-dose progestin at T1," and "exposure to other hormonal treatment at T1" (micronized progestin pills, micronized progestin device, combined oral contraceptive pills, or a gonadotropin-releasing hormone agonist).²⁰ These are all dichotomous (yes/no) factors.

Then a multiple linear regression model (ANCOVA) was performed to assess the effect of high-dose progestins on the SAQ score

at T1, adjusted for both the SAQ score at T0 and surgical treatment at T0 (major difference of treatment choice). We also planned to include all other factors with a P -value $<.20$ in this model. Note that, as dyspareunia was partially assessed in the SAQ score (Section 3 Item 9), the "dyspareunia VAS" was not included (Pearson's $r = -.6$).

As all the covariates except the SAQ score at T0 were categorical, we used Cohen's method and his confidence interval²¹ to estimate the effect size (Cohen's d) for the binary variables (that is, all except the SAQ score at T0): a standardized difference in the mean SAQ score of around 0.2 was considered a small effect, around 0.5 was moderate, and 0.8 or higher was considered large.²² The effect size adjusted for the covariates is computed from the ANCOVA results.

The effect of high-dose progestins on the various SAQ items was tested with Wilcoxon-Mann-Whitney tests. Because no adjustments were made for multiple testing, these results should be considered exploratory.

The effect of high-dose progestins on the dyspareunia VAS and quality of life at T1 were also tested by ANCOVA. These outcomes were adjusted for dyspareunia VAS or quality of life at T0, respectively, and for surgical treatment at T0. The changes of dyspareunia

VAS and quality of life between T0 and T1 were tested using a paired Student's t test.

Normality and heteroscedasticity of the residuals were graphically checked for all ANCOVA models. All tests were bilateral and a P -value $<.05$ was considered significant. All data were entered into a computer database and were analyzed with R software (Version 3.4.0).

2.8 | Ethical approval

French law does not require written informed consent for non-interventional studies (Act 88-1138, 20 December 1988, *Huriet-Serusclat Act*). The study was nonetheless explained to all women, who were informed of their right not to participate. Patient confidentiality and requested restrictions about their data use were adhered to. The Ethics Committee of Ile-de-France (Act 2004-806, 9 August 2004) and the French National Committee for Information Technology and Individual Liberties (No. 906 253) approved the study.

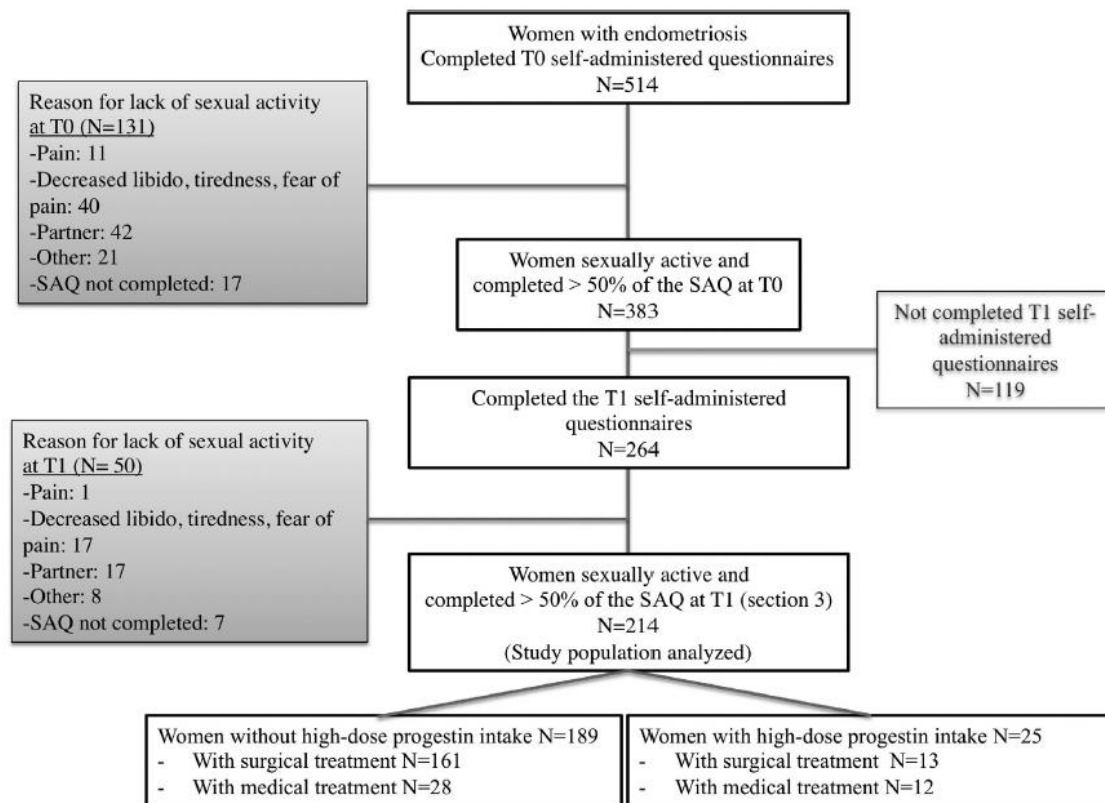


FIGURE 1 Study flow chart. SAQ, Sexual Activity Questionnaire; T0, before treatment (first visit); T1, 12 mo (± 3 mo) after treatment (second visit)

TABLE 1 Baseline characteristics of the study population (T0)

	All patients (N = 214)	High-dose progestin group (N = 25)	Control group (N = 189)	P ^a
Center, n (%)				
Poissy 2	84 (39.3)	11 (44.0)	73 (38.6)	.77
Versailles 1	130 (60.7)	14 (56.0)	116 (61.4)	
Main indications for endometriosis treatment, n (%)				
Pain	156 (72.9)	21 (84.0)	135 (71.4)	.47
Infertility	40 (18.7)	2 (8.0)	38 (20.1)	
Bleeding	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Other ^b	17 (7.9)	2 (8.0)	15 (8.0)	
Age (y), mean $\pm$ SD	33.0 $\pm$ 6.3	30.9 $\pm$ 6.6	33.3 $\pm$ 6.3	.07
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	22.9 $\pm$ 4.4	22.4 $\pm$ 3.5	23.0 $\pm$ 4.5	.62
Parity, mean $\pm$ SD	0.6 $\pm$ 0.9	0.5 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 0.9	.65
Gravidity, mean $\pm$ SD	0.8 $\pm$ 1.0	0.7 $\pm$ 1.0	0.8 $\pm$ 1.0	.65
Main pain scale (VAS), mean $\pm$ SD	62 $\pm$ 25	61 $\pm$ 25	63 $\pm$ 26	.83
Dyspareunia (VAS), mean $\pm$ SD	45 $\pm$ 29	48 $\pm$ 38	45 $\pm$ 28	.62
Dysmenorrhea (VAS), mean $\pm$ SD	68 $\pm$ 24	72 $\pm$ 18	67 $\pm$ 24	.42
Medical treatment only, n (%)	40 (18.7)	12 (48)	28 (14.8)	<.001
Surgical treatment, n (%)	174 (81.3)	13 (52)	161 (85.2)	<.001
Assisted reproductive technology, n (%)	48 (22)	4 (16)	44 (23.3)	.61
rASRM, mean $\pm$ SD (surgical treatment ^c)	39.6 $\pm$ 37.2	33.9 $\pm$ 33.4	40.1 $\pm$ 37.6	.56
Anterior DIE, ^{c,d} n (%) (surgical treatment)				
A0 (none)	86 (49.4)	6 (46.1)	80 (49.7)	.43
A1 (anterior DIE without bladder)	67 (38.5)	4 (30.8)	63 (39.1)	
A2 (bladder)	21 (12.1)	3 (23.1)	18 (11.2)	
Posterior DIE, ^{c,d} n (%) (surgical treatment)				
P0 (no posterior DIE)	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (3.1)	.77
P1 (USL)	81 (46.6)	7 (53.8)	74 (46.0)	
P2 (vagina without intestine)	7 (4.0)	0 (0.0)	7 (4.3)	
P3 (intestinal DIE)	81 (46.6)	6 (46.2)	75 (46.6)	
Anterior DIE, ^{d,e} n (%) (medical treatment)				
P0	19 (76)	4 (80)	15 (75)	1
P1 + P2 + P3	6 (24)	1 (20)	5 (25)	
Posterior DIE, ^{d,e} n (%) (medical treatment)				
P0	4 (16)	0 (0)	4 (20)	.68
P1 + P2 + P3	21 (84)	5 (100)	16 (80)	
EQ-5D Index, mean $\pm$ SD	0.78 $\pm$ 0.14	0.81 $\pm$ 0.14	0.78 $\pm$ 0.14	.30
Depression or anxiety, ^{f,g} n (%)				
No	43 (20.5)	6 (24.0)	37 (20.0)	.20
Moderately	135 (64.3)	18 (72.0)	117 (63.2)	
Extremely	32 (15.2)	1 (4.0)	31 (16.8)	
SAQ score at T0 mean $\pm$ SD	16.9 $\pm$ 5.6	16.4 $\pm$ 4.6	17.0 $\pm$ 5.8	0.64

Note: High-dose progestin group: patients receiving high-dose progestin when they completed the SAQ at T1. Control group: patients who were not receiving high-dose progestin at T1 (but could be receiving either other hormonal treatment or no treatment).

Abbreviations: BMI, body mass index; DIE, deep infiltrating endometriosis; EQ-5D, EuroQoL Group 5D; rASRM, revised American Society of Reproductive Medicine score; SAQ, Sexual Activity Questionnaire; VAS, 100 mm-visual analog scale.

^aStudent's t test for quantitative variables and chi-squared tests or Fisher's exact tests (for small numbers) for categorical variables, between the two groups.

^bOvarian cyst. Endometriosis on magnetic resonance imaging discovery. Urinary problem. Missing data.

^cFor 174 patients with surgical treatment in the entire population study.

^dDIE classification according to the Chapron classification.³⁶

^eTotal could be different of 40 for all patients, of 12 for high-dose progestin group and of 28 for control group because of missing data.

^fFrom the fifth item of EQ-5D.

^gTotal could be different of 214 because of missing data.

TABLE 2 Sexual activity questionnaire score at T1 by baseline characteristics (T0) and hormonal exposure at T1

	N = 214	Mean value of SAQ score at T1 ± SD	P value ^a	Effect size <i>d</i> (95% CI effect size)	P value, after adjustment	Effect size <i>d</i> after adjustment (95% CI effect size)
High-dose progestin exposure at T1						
Yes	25	15.5 ± 6.3	.03	−0.46 (−0.88 to −0.04)	.04 ^b	−0.44 ^b (−0.86 to −0.02)
No	189	18.3 ± 6.2				
Other hormonal treatment exposure at T1 ^c						
Yes	50	18.9 ± 5.9	.39	0.14 (−0.18 to 0.46)	—	—
No	139	18.1 ± 6.3				
Pain as principal indication for consultation						
Yes	156	17.6 ± 6.4	.38	−0.14 (−0.44 to 0.16)	—	—
No	58	19.0 ± 5.7				
Main pain VAS at T0 >70 ^d						
Yes	69	17.6 ± 7.0	.88	−0.02 (−0.31 to 0.27)	—	—
No	137	18.3 ± 5.9				
Dysmenorrhea at T0 >70 ^d						
Yes	90	18.4 ± 6.0	.26	0.18 (−0.12 to 0.48)	—	—
No	79	17.5 ± 6.3				
Depression or anxiety at T0 ^d						
Yes	167	17.7 ± 6.5	.40	−0.15 (−0.49 to 0.19)	—	—
No	43	19.4 ± 5.4				
EQ-5D Index at T0 >0.83 ^d						
Yes	104	18.7 ± 5.8	.98	0.00 (−0.27 to 0.27)	—	—
No	101	17.4 ± 6.6				
Deep posterior endometriosis ^e						
Yes	169	18.1 ± 6.3	.49	0.32 (−0.59 to 1.19)	—	—
No	5	14.6 ± 8.0				
Surgical treatment at T0						
Yes	174	18.0 ± 6.3	.62	0.09 (−0.25 to 0.43)	.93 ^f	0.02 ^f (−0.32 to 0.36)
No	40	17.8 ± 6.1				
ART						
Yes	48	19.1 ± 5.9	.27	0.18 (−0.14 to 0.50)	—	—
No	166	17.7 ± 6.3				

Abbreviations: ART, assisted reproductive technology; effect size *d*, Cohen's *d*; EQ-5D, EuroQoL Group 5D; SAQ, Sexual activity questionnaire; SD, standard deviation; VAS, 100-mm visual analog scale.

^aP adjusted for SAQ score at T0 and the covariate in question (ANCOVA).

^bP adjusted for SAQ score at T0 and surgical treatment (ANCOVA).

^cOther hormonal treatment: micronized progestin pills, combined oral contraceptive pills, or a gonadotropin-releasing hormone agonist (Total 189).

^dTotal could be different from 214 because of missing data.

^eFor 174 women with surgical treatment in the entire population study.

^fP adjusted for SAQ score at T0 and high-dose progestin treatment at T1 (ANCOVA).

3 | RESULTS

In our academic departments, 514 women with endometriosis answered to T0 self-administered questionnaires from March 2011 through the end of 2016. Among them, 383 (75%) were sexually active and completed the SAQ at T0 (characteristics of these 383 women are presented in the Supplementary material, Appendix S1, Table S1). At T1, 264 women completed the questionnaires; 50 were

not then sexually active and completed the second part of the questionnaire, while 214 (56%) were sexually active and responded to the SAQ-F section again at T1. These 214 women comprised the study population (see Figure 1). Among them, 25 patients (12%) were exposed to high-dose progestins at T1 (chlormadinone acetate 10 mg [*n* = 14], nomegestrol acetate 5 mg [*n* = 1], medrogestone acetate 5 mg [*n* = 1], promegestone 0.5 mg [*n* = 1], and cyproterone acetate 50 mg [*n* = 8]) and make up the high-progestin group; the control

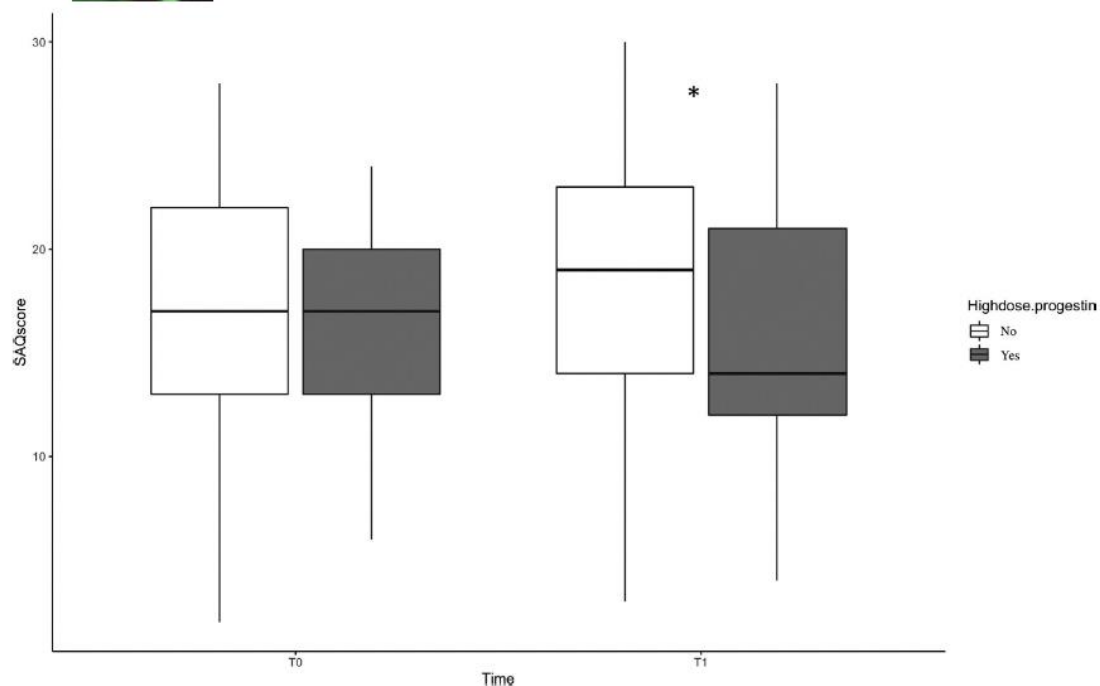


FIGURE 2 Sexual Activity Questionnaire (SAQ) score at T0 and T1 for women with and without high-dose progestin intake at T1. T0, before treatment (first visit); T1, 12 mo (± 3 mo) after treatment (second visit). * $P < .05$ between the two groups at T1

group included 189 women. All high-dose progestins were administered orally. We note that 13 women were receiving these high-dose progestins as postoperative adjuvant treatment, and 12 as exclusively medical treatment.

Table 1 summarizes the baseline demographic and clinical data of the 214 women who were sexually active at T1. Their demographic characteristics as well as their medical histories and endometriosis profiles did not differ between the two groups, except for the therapeutic option chosen: women in the control group were more frequently treated by surgery. For women who were treated by surgery, the revised American Society of Reproductive Medicine score was 39.6 ± 37.6 and this score did not differ between groups. Moreover, the presence of deep infiltrating endometriosis and its location did not differ between groups whatever the treatment at T0 (medical or surgical).

Table 2 presents the SAQ score at T1 according to clinical characteristics at T0, endometriosis location, and treatment allocation. The SAQ score was significantly lower among women exposed to high-dose progestins at T1, with or without adjustment for covariates (15.5 ± 6.3 vs 18.3 ± 6.2 , adjusted effect size: -0.44 [95% CI -0.86 to -0.02], $P = .04$).

Figure 2 shows the SAQ score at T0 and T1 according to whether women were exposed to high-dose progestin intake at T1.

Figure 3 shows that women in the high-dose progestin group had a significantly lower subscore on two SAQ-F items at T1: pleasure

(mean $\pm$ SD; 1.8 ± 0.8 compared with 2.2 ± 0.9 in the control group, $P = .02$), and satisfaction with frequency (1.2 ± 1.2 and 1.8 ± 1.1 , respectively, $P = .02$).

In the overall study population, the dyspareunia VAS and the quality of life assessed by EQ-5D improved between T0 and T1 (45 ± 29 at T0 vs 28 ± 29 at T1, $P < .001$; 0.78 ± 0.14 at T0 vs 0.86 ± 0.14 at T1, $P < .001$, respectively). At T1, the groups did not differ significantly for dyspareunia VAS (effect size 0.36 [95% CI -0.06 to 0.78], $P = .10$) and quality of life assessed by the EQ-5D Index (effect size 0.02 [95% CI -0.40 to 0.44], $P = .91$).

4 | DISCUSSION

High-dose progestin intake was associated with impaired sexual function among women treated for endometriosis, with the SAQ-F score assessing sexual function to be significantly lower after treatment in the group of women receiving high-dose progestins. These results may be explained by the negative impact of these treatments on sexual desire and satisfaction with frequency (libido), despite the improvement in the dyspareunia and quality of life in the overall study population. Interestingly, the SAQ score difference between women receiving high-dose progestins and the other women was higher than the minimally important difference of this score.¹⁶

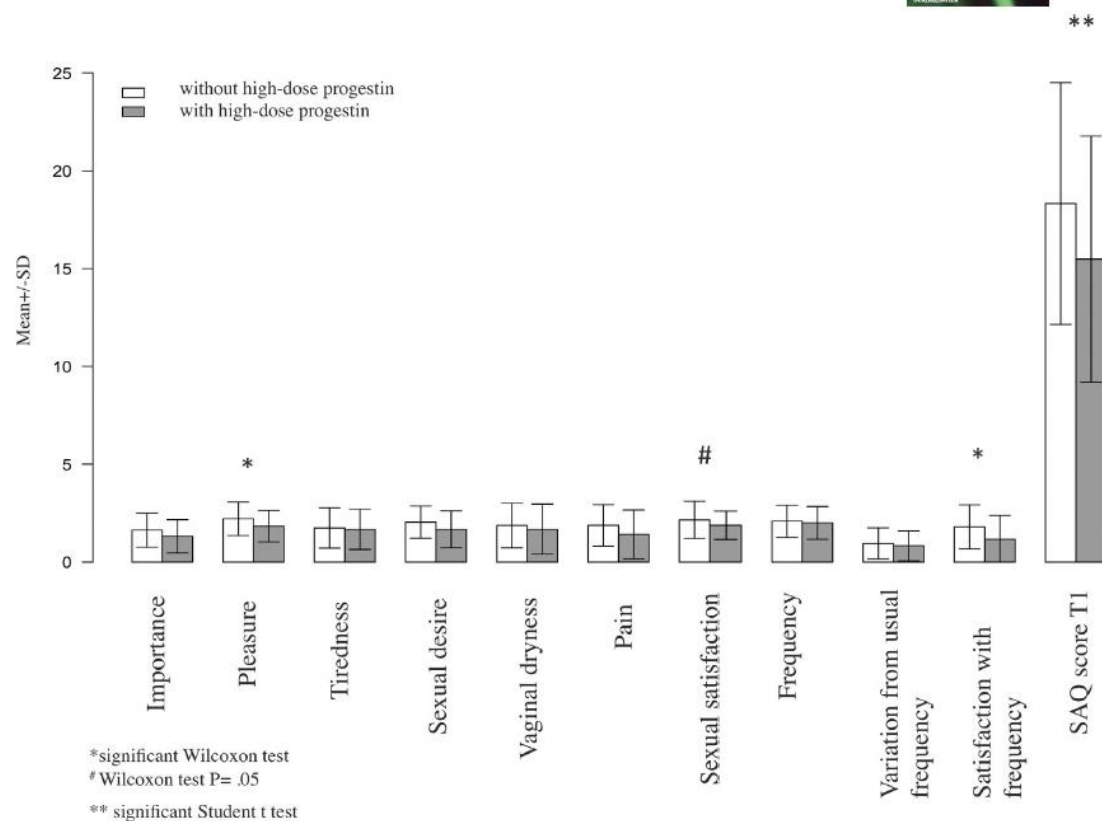


FIGURE 3 Score items of the Sexual Activity Questionnaire (SAQ) and total SAQ score for women with and without high-dose progestin intake at T1. SD, standard deviation; T1, 12 mo (± 3 mo) after treatment (second visit)

For more than 30 years, progestins have been used as an effective therapy for painful symptoms of endometriosis,⁴ without any assessment of their impact on the quality of women's sex lives. In a systematic review, Andres et al showed that progestin intake (dienogest) was associated with a significant reduction in the severity of endometriosis evaluated by the revised American Society of Reproductive Medicine score and a significant reduction in clinical symptoms such as dyspareunia, dysmenorrhea, and premenstrual pain.²³ Several trials have also shown the efficacy of progestins in pain reduction^{5,24} and in deep dyspareunia.^{6,25} Most of the trials in this field have used reduction in pelvic pain and dyspareunia as clinical outcomes, but the evaluation of the efficacy of endometriosis treatment should not be reduced to only improvement in pain and dyspareunia. Dyspareunia is not the only determinant of these women's sexual health.²⁶ The quality of their sex lives must be assessed, especially when prolonged medical treatment is planned, because endometriosis and its treatments affect emotional functioning and quality of life. Moreover, sexuality is a complex phenomenon driven by psychological, social, and hormonal factors.

Recently, reduction in libido and alterations to sexual functioning have been reported in a minority of women using progestogens

and estrogen-progestogens as hormonal contraception.²⁰ This study included all women using hormonal contraception and did not focus on the specific population of women with endometriosis. Although hormonal treatment can positively affect sexuality by reducing pain, they could also have negative impacts on desire, arousal, lubrication, and orgasm.²⁷ In a population of women with endometriosis, Vercellini et al showed that one-fifth of those treated with progestins (norethisterone acetate) reported reduced desire.²⁸

The effects of progestins on the central nervous system vary and can be reflected by an increased incidence of psychological symptoms.²⁹ Progestin enhances monoamine oxidase, an enzyme that catabolizes the neurotransmitter serotonin; this physiological effect often impairs mood. Furthermore, it decreases the amount of bioavailable androgens, a level crucial for the motivational aspects of sexual behavior (sexual desire). More broadly, clinical research on high-dose progestins has shown that one of them, cyproterone acetate (≥ 100 mg/d), is associated with reduced male libido.³⁰ The authors showed that this effect depends on the progestin dose, which needs to be high to cause significant side effects. This supports our choice to focus our study on women receiving high-dose progestins.

In our study, the majority of women in the high-dose progestin group received progestin with antiandrogenic activities (chlormadinone, norgestrol, and cyproterone acetate). This choice may be interesting to avoid undesirable effects on the lipid profile, but antiandrogenic activity may also negatively impact sexual desire and libido. Indeed, it seems that androgen insufficiency contributes to decreased libido.³¹ However, a recent study with a sample of 92 women with endometriosis showed that treatment with dienogest (2 mg), a progestin with antiandrogenic activities, improved sexual quality of life evaluated by scores on the Female Sexual Function Index and Female Sexual Distress Scale.³² One should note that dienogest was not used in the participating centers of our study. This may explain the opposite results. The minimum dose of dienogest (2 mg/d) is known to combine safety, efficacy, and tolerability.³² A potential interpretation is that progestin should be used at the minimum dose to achieve stable anovulation and amenorrhea.

Our study has several strengths. The first is the use of a validated patient-reported outcome tool to assess sexual quality of life. The SAQ score has been recently validated in a large population of women with endometriosis.¹⁶ Second, the study population included a wide range of endometriotic lesions. Third, the rate of response to the SAQ was good (75% at T0 and 56% at T1) compared with other studies.^{33,34}

Nonetheless, some limitations must be acknowledged. First, the number of women who received high-dose progestins was low, which might have led to a lack of power to detect other clinical differences between groups. Second, we did not perform a randomized clinical trial, and our study has biases inherent in the non-interventional design. Some variables were unequally distributed at baseline. A potentially important difference at baseline was that women in the control group had been treated more frequently by surgery. However, we performed an ANCOVA to take into account several confounding factors. Third, eight women received cyproterone acetate, which is known to be associated with risk of meningioma. However, the European Medicine Agency warned about this side effect after inclusion in the study. Fourth, the comparison of SAQ items between the two groups of patients should be interpreted with caution because of the multiple comparisons without correction. However, this exploratory analysis may be useful in understanding these results. Fifth, pain was not the sole indication for endometriosis treatment. Some women were also treated for infertility. However, the proportion of pain or infertility did not differ between groups, and infertility is also known to be associated with sexual dysfunction.¹

The potential effect of progestins on sexual functioning should not be a deterrent to their use. Indeed, negative effects may be counterbalanced by positive effects. It would be interesting to assess overall satisfaction as an outcome³⁵ as for some women a limited decrease in sexual functioning is a tolerable effect that does not merit the withdrawal of an otherwise effective drug that has improved their health-related quality of life.

5 | CONCLUSION

In this observational study, women treated with high-dose progestin had impaired sexual function compared with those treated with other kinds of medications. Practitioners should be aware that even though high-dose progestins improve pain symptoms, they negatively impact sexual quality of life. Patients should be informed of this potential side effect.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation de Versailles, France and the Centre Hospitalier Interrégional de Poissy, France for their help in data collection. We are also grateful to Jo Ann Cahn for her helpful comments on English correction.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ORCID

Anne Oppenheimer  <https://orcid.org/0000-0002-6708-235X>

REFERENCES

- Barbara G, Facchin F, Meschia M, Berlanda N, Frattaruolo MP, Vercellini P. When love hurts. A systematic review on the effects of surgical and pharmacological treatments for endometriosis on female sexual functioning. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:668-687.
- Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, de Araujo FF, Girão MJBC, Schor E. Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. *J Sex Med*. 2011;8:497-503.
- Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, et al. Deep dyspareunia and sexual quality of life in women with endometriosis. *Sex Med*. 2018;6:224-233.
- Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 1987;1:13-23.
- Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:396-401.
- Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77:52-61.
- Gezer A, Oral E. Progestin therapy in endometriosis. *Womens Health*. 2015;11:643-652.
- Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;213:4-10.
- Thirlaway K, Fallowfield L, Cuzick J. The Sexual Activity Questionnaire: a measure of women's sexual functioning. *Qual Life Res*. 1996;5:81-90.
- Guerrero S, Ajossa S, Minguez JA, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in

- uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46:534-545.
11. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:281-289.
 12. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;92:1825-1833.
 13. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril*. 1996;65:299-304.
 14. Fauconnier A, Huchon C, Chaillou L, Aubry G, Renouvel F, Panel P. Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. *Qual Life Res*. 2017;26:213-220.
 15. Chevalier J, de Pouvoirville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ*. 2013;14:57-66.
 16. Oppenheimer A, Panel P, Rouquette A, du Cheyron J, Deffieux X, Fauconnier A. Validation of the Sexual Activity Questionnaire in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2019;34:824-833.
 17. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson J-B, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78:719-726.
 18. Piva I, Lo Monte G, Graziano A, Marci R. A literature review on the relationship between infertility and sexual dysfunction: does fun end with baby making? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19:231-237.
 19. ter Kuile MM, Weijnenborg PTM, Spinhoven P. Sexual functioning in women with chronic pelvic pain: the role of anxiety and depression. *J Sex Med*. 2010;7:1901-1910.
 20. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, et al. Hormonal contraception and female sexuality: position statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019;16:1681-1695.
 21. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care*. 1989;27:S178-S189.
 22. Rosnow RL, Rosenthal R. Computing contrasts, effect sizes, and counterfactuals on other people's published data: General procedures for research consumers. *Psychol Methods*. 1996;1(4):331-340.
 23. Andres MDP, Lopes LA, Barakat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292:523-529.
 24. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25:633-641.
 25. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91:675-681.
 26. Pluchino N, Wenger J-M, Petignat P, et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update*. 2016;22:762-774.
 27. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *J Sex Med*. 2012;9:2213-2223.
 28. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod*. 2012;27:3450-3459.
 29. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progesterin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:336-343.
 30. Tindall DJ, Chang CH, Lobl TJ, Cunningham GR. Androgen antagonists in androgen target tissues. *Pharmacol Ther*. 1984;24:367-400.
 31. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril*. 2002;77:660-665.
 32. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Casella E, Fava V, Cianci A. Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:1211-1218.
 33. Fugl-Meyer K, Fugl-Meyer AR. Sexual disabilities are not singularities. *Int J Impot Res*. 2002;14:487-493.
 34. Vistad I, Fosså SD, Kristensen GB, Mykletun A, Dahl AA. The sexual activity questionnaire: psychometric properties and normative data in a Norwegian population sample. *J Womens Health*. 2007;16(1):139-148.
 35. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril*. 2016;105(3):734-743.e3.
 36. Chapron C, Dubuisson JB, Chopin N, et al. Deep pelvic endometriosis: management and proposal for a 'surgical classification'. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003;31:197-206.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Oppenheimer A, Verdun S, Perot M, Du Cheyron J, Panel P, Fauconnier A. Do high-dose progestins impair sexual function in women treated for endometriosis? A prospective observational longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100:850-859. <https://doi.org/10.1111/aogs.14014>

Tableau S1

eTable I. Baseline characteristics of all sexually active patients

	All sexually active patients at T0 N= 383	Women who completed SAQ at T1 N= 214	Women who did not complete SAQ at T1 N= 169	p value ^(a)
Center. n (%)				
Poissy 2	162 (42.3)	84 (39.3)	78 (46.2)	0.210
Versailles 1	221 (57.7)	130 (60.7)	91 (53.8)	
Main indications for endometriosis treatment. n (%)				
Pain	283 (73.9)	156 (72.9)	127 (75.1)	0.342
Infertility	67 (17.5)	40 (18.7)	27 (16.0)	
Bleeding	5 (1.3)	1 (0.5)	4 (2.4)	
Others ^(b)	28 (7.3)	17 (7.9)	11 (6.5)	
Age. years. mean (SD)	32.7 (6.5)	33.0 (6.3)	32.3 (6.8)	0.275
BMI. Kg/m ² . Mean (SD)	22.9 (4.3)	22.9 (4.4)	22.9 (4.1)	0.969
Parity. Mean (SD)	0.6 (0.9)	0.6 (0.9)	0.6 (0.9)	0.997
Gravidity. Mean (SD)	0.8 (1.1)	0.8 (1.0)	0.8 (1.2)	0.943
Main pain (VAS). Mean (SD)	63 (24)	62 (25)	64 (23)	0.646
Dyspareunia (VAS). Mean (SD)	46 (29)	45 (29)	47 (29)	0.603
Dysmenorrhea (VAS). Mean (SD)	67 (23)	68 (24)	66 (22)	0.496
Medical treatment only. N (%)	94 (24.5)	40 (18.7)	54 (32.0)	
Surgical treatment. N (%)	289 (75.5)	174 (81.3)	115 (68.0)	0.004
rAFS mean (surgical treatment ^(c)) (SD)	39.0 (34.7)	39.6 (37.2)	38.0 (30.5)	0.688
Anterior DIE ^(d) . n (%)				
A0 (None)	153 (52.9)	86 (49.4)	67 (58.3)	0.267
A1 (Anterior DIE without bladder)	106 (36.7)	67 (38.5)	39 (33.9)	
A2 (Bladder)	30 (10.4)	21 (12.1)	9 (7.8)	
Posterior DIE ^(d) . n (%)				
P0 (None posterior DIE)	10 (3.4)	5 (2.8)	5 (4.3)	0.793
P1 (USL)	135 (46.7)	81 (46.6)	54 (47.0)	
P2 (vagina without intestine)	12 (4.2)	7 (4.0)	5 (4.3)	
P3 (Intestine DIE)	132 (45.7)	81 (46.6)	51 (44.4)	
SAQ T0. Mean (SD)	16.6 (5.8)	16.9 (5.6)	16.1 (6.1)	0.178
SAQ T1. Mean (SD)	18.0 (6.3)	18.0 (6.3)		

BMI: Body mass index; VAS: Visual analogical scale; rAFS : American Fertility Society revised; SAQ: Sexual Activity Questionnaire

^(a) t.test of Student for quantitative variables et Chi square test for qualitative variables (comparaison of patients who answered to the SAQ at T1 and who didn't)

^(b) Ovarian cyst. endometriosis on RMI discovery. urinary problem. Missing data

^(c) For 289 patients with surgical treatment in the whole population study; for 175 patients who answered to SAQ at T1 and 114 who didn't answer

^(d) DIE classification according to DIE Chapron classification (*Chapron et al* 2003).

eTable I shows that there is no difference between women who completed SAQ at T1 and women who did not except for Medical/Surgical treatment. This may be explained by the fact that patients who received surgery have a more regular follow-up.



Endométriose : **Douleur et qualité de vie**

Auto-questionnaire 1 (inclusion)

Madame,

Nous vous remercions d'accepter de répondre à notre autoquestionnaire. Ce questionnaire porte sur la douleur et/ou autres symptômes liés à votre maladie, ainsi que le retentissement sur votre qualité de vie.

Il est très important de remplir le questionnaire même si vous vous sentez très gênée ou très angoissée par vos symptômes car c'est justement dans ce cas qu'il nous sera le plus utile.

Lisez attentivement chaque question et choisissez la réponse qui vous semble la plus juste. Il vous sera parfois demandé de ne choisir qu'une seule réponse à certaines questions. Lisez toutes les questions même si vous ne ressentez aucune douleur.

Cette démarche n'est pas obligatoire et repose entièrement sur le volontariat. Les renseignements que vous nous fournissez sont confidentiels et pourront faire l'objet d'un traitement statistique anonyme.

Avec nos remerciements pour votre collaboration

Dr Pierre Panel (CH Versailles)

Pr Arnaud Fauconnier (CH Poissy-St-Germain)

.....

Les renseignements de cette page ne seront pas saisis dans la base de données informatique et ne serviront qu'au codage et à l'anonymisation de vos réponses.

Hôpital (en clair) : Versailles =1, Poissy = 2

Nom de naissance (2 premières lettres) : | _ | | _ |

Prénom (première lettre) : | _ |

Code patiente : première lettre prénom ; 2 premières lettres nom : | _ | | _ || _ |

Date de naissance : / / ...19.....

<u>Endométriose : Douleur et qualité de vie</u> <i>Autoquestionnaire</i>

Quel est le principal problème pour lequel vous avez consulté ?

- | | |
|-----------------|----------------------------|
| La douleur | ☐ 1 |
| L'infertilité | ☐ 2 |
| Les saignements | ☐ 3 |
| Autre | ☐ 4 |

PARTIE I
Votre douleur principale

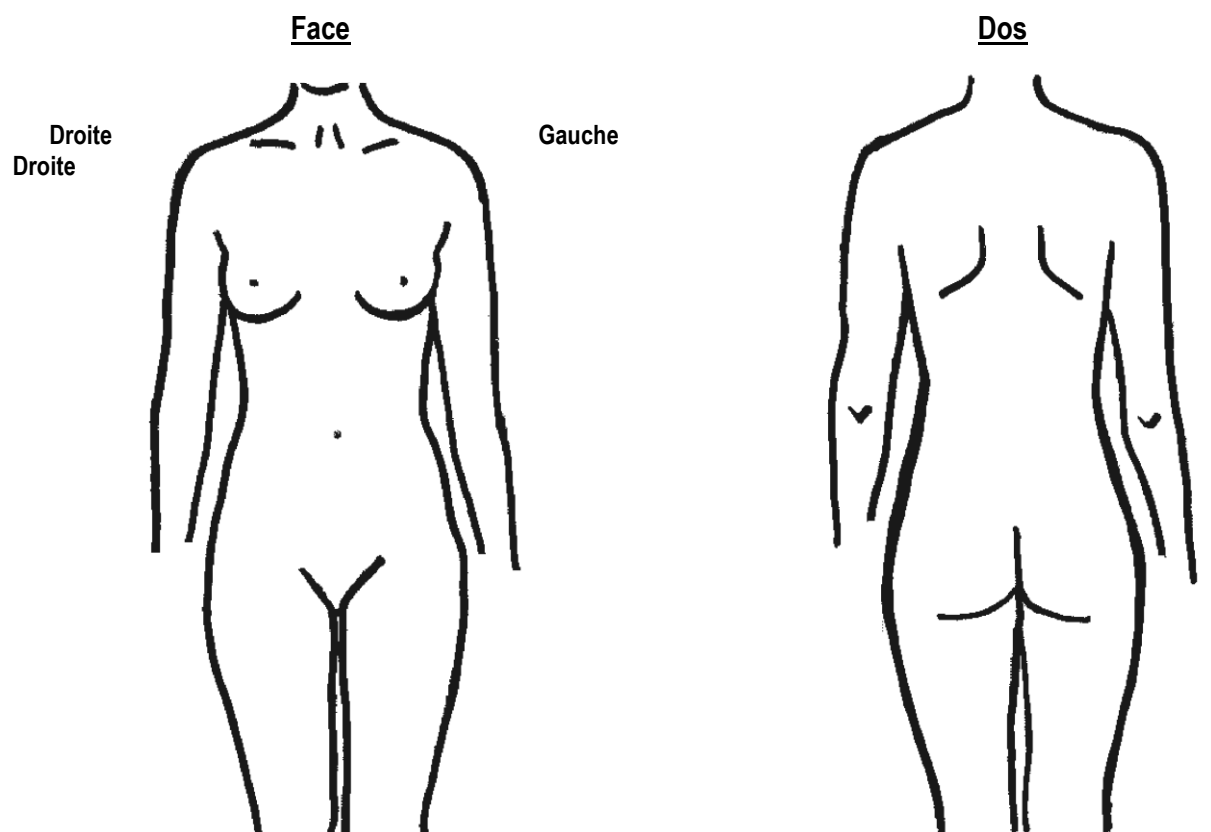
I.1. Décrivez votre douleur principale:

I.2. En vous basant sur les trois derniers mois, reportez par une croix (×) sur l'échelle ci-après l'intensité habituelle de votre douleur ?



I.3. Concernant la douleur dont vous souffrez actuellement, (ou dont vous avez souffert au cours des trois derniers mois) :

Hachurez sur les schémas, la totalité des zones où vous avez ressenti la douleur,
Mettez une croix pour désigner l'endroit où la douleur est ressentie avec le maximum d'intensité
(si la douleur est ressentie partout avec la même intensité, ne mettez pas de croix)



I.4. Depuis quand souffrez-vous de votre douleur ?

I.5. Votre douleur a-t-elle évoluée au cours du temps et comment?

I.6. Vos douleurs sont-elles apparues à la suite d'un ou plusieurs événements particuliers de votre vie ?

**I.7. Vos douleurs sont-elles aggravées dans certaines situations et si oui lesquelles ?
(Exemple : la marche, le stress ...)**

I.8. À quel moment votre cycle menstruel, vos douleurs sont-elles maximales ?

- | | |
|--|----------------------------|
| Les jours précédant immédiatement les règles | ☐ 1 |
| Au moment des règles | ☐ 2 |
| Juste après les règles | ☐ 3 |
| Au milieu du cycle (12ème, 17ème jour) | ☐ 4 |
| Aucun en particulier | ☐ 5 |

I.9. En prenant l'exemple du mois passé, pendant combien de jours avez-vous souffert de votre douleur :

|_|_| jours

I.10. Lorsque vous souffrez de vos douleurs, quels médicaments utilisez-vous pour soulager la douleur et pendant combien de temps ? (Citez le nom des médicaments et la quantité maximum utilisée en une journée et la durée du traitement)

Nom du médicament	Quantité par jour	Nombre de jours sur un mois
Exemple : DOLIPRANE	6	4

I.11. Du fait de votre douleur, avez-vous ressenti le besoin de voir un psychologue ?

I.12. Du fait de votre douleur, avez –vous des difficultés à vous projeter dans l’avenir, à faire des projets ?

I.13. Votre douleur est-elle responsable d’une fatigue physique et si oui est-elle majorée pendant les règles ?

Remarques :

PARTIE II

Vos douleurs de règles

Veillez répondre aux questions qui suivent même si certaines ont déjà été posées ailleurs

Si vous n'avez pas de règles depuis plus de 3 mois, merci de cocher ici ☐
Et de passer à la partie III du questionnaire.

II.1. Vos règles sont-elles douloureuses?

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| Jamais ou exceptionnellement | ☐ 1 |
| Parfois | ☐ 2 |
| Souvent | ☐ 3 |
| Toujours | ☐ 4 |

II.2. En vous basant sur vos trois ou quatre derniers cycles, reportez par une croix (×) sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne de vos douleurs de règles.

Pas de douleur		Douleur maximale imaginable
----------------	-------------	-----------------------------

II.3. Si vos règles sont actuellement douloureuses, pouvez-vous préciser si :

- | | |
|--|----------------------------|
| Vos règles ont toujours été douloureuses de la même façon | ☐ 1 |
| Vos règles ont d'abord été indolores et le sont devenues secondairement | ☐ 2 |
| Vos règles ont toujours été douloureuses mais se sont aggravées depuis un certain temps ? | ☐ 3 |

II.4. Si les douleurs de règles se sont aggravées ou sont apparues secondairement précisez depuis quand ?

II.5. Combien de jours durent vos douleurs de règles ?

|_|_| jours

II.6. La douleur débute t-elle :

- 1 ou 2 jours avant les règles ☐ ¹
- le 1er jour des règles ☐ ²
- le 2ème ou 3ème jour des règles ☐ ³
- 1 ou 2 jours après les règles ☐ ⁴

II.7. Vos douleurs de règles vous ont-elles récemment obligé à :

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
II.7.1 Interrompre votre activité professionnelle ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
II.7.2 Limiter vos déplacements ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
II.7.3 Rester allongée ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
II.7.4 Prendre des médicaments pour lutter contre la douleur ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
II.7.5 Consulter un médecin en urgence ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴

II.8. Lorsque vous souffrez de vos douleurs de règles, quels médicaments utilisez-vous pour vous soulager ? (Citez le nom des médicaments et la quantité utilisée en une journée)

Nom du médicament	Quantité par jour
Exemple : DOLIPRANE	6

II.9. Au moment de vos règles, souffrez-vous de douleurs lorsque vous allez à la selle ? (ou immédiatement après)

Jamais ou exceptionnellement	☐ ¹
Parfois	☐ ²
Souvent	☐ ³
Toujours	☐ ⁴

II.10. Reportez par une croix sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne des douleurs lorsque vous allez à la selle ?

Pas de douleur		Douleur maximale imaginable
----------------	--	-----------------------------

Remarques :

PARTIE III

Vos douleurs PELVIENNES :

Douleurs localisées au bas du ventre sous le niveau de la ceinture, autres que celles liées aux règles

III.1. Souffrez-vous régulièrement de douleurs localisées au bas du ventre survenant en dehors ou indépendamment des règles ?

OUI ☐ ¹
NON ☐ ⁰

III.2. Si OUI, reportez par une croix (×) sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne de ces douleurs.

Pas de douleur	----- Douleur maximale imaginable
----------------	------------------------------------

III.3. Si OUI, pouvez-vous préciser la date où ces douleurs sont apparues pour la première fois ?

III.4. Si OUI, pouvez-vous préciser à quel moment de votre cycle menstruel ces douleurs surviennent-elles ? (Plusieurs réponses sont possibles)

Les quelques jours précédant les règles

☐ ¹

Les quelques jours suivant les règles

☐ ²

Au milieu du cycle (12^{ème}, 17^{ème} jour)

☐ ³

Survenue irrégulière, par crises sans rapport avec le cycle

☐ ⁴

Les douleurs sont présentes tout au long du cycle

☐ ⁵

Remarques :

PARTIE IV

Douleur et sexualité

Si vous n'avez pas de relations sexuelles actuellement cochez ici ☐ et passez à la partie V.

IV.1. Avez-vous actuellement un partenaire sexuel stable ?

OUI ☐ ¹

NON ☐ ⁰

IV.2. Avez-vous des douleurs au cours des rapports sexuels ? (Ou immédiatement après ceux-ci)

Jamais ou exceptionnellement ☐ ¹

Parfois ☐ ²

Souvent ☐ ³

Toujours ☐ ⁴

IV.3. Reportez par une croix (×) sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne des douleurs ressenties lors des rapports sexuels

Pas de douleur	----- Douleur maximale Imaginable
----------------	------------------------------------

IV.4. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, à quelle DATE ces douleurs sont-elles apparues ?

IV.5. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, s'agit-il de douleurs ressenties :

Seulement au début ☐ ¹

Pendant tout le rapport ☐ ²

Après le rapport seulement ☐ ³

Pendant et après le rapport ☐ ⁴

IV.6. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, s'agit-il de douleurs :

Lors de l'intromission seulement

☒ ¹

De douleurs ressenties lors de la pénétration, profonde seulement ☐ ²

Les deux ☐ ³

De douleurs mal précisées ☐ ⁴

IV.7. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, les ressentez-vous ?

- Dans certaines positions seulement ☐ 1
Dans toutes les positions ☐ 2
C'est variable d'une fois à l'autre ☐ 3

IV.8. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, de quelle manière ces douleurs retentissent-elles sur les rapports ?

- Les douleurs ne gênent pas les rapports ☐ 1
Les douleurs gênent les rapports mais n'obligent pas à les interrompre ☐ 2
Les douleurs obligent parfois à interrompre le rapport ☐ 3
Les rapports sont impossibles à cause de la douleur ☐ 4

IV.9. À quel moment votre cycle menstruel, vos douleurs de rapport sexuel sont-elles maximales ?

- Les jours précédant immédiatement les règles ☐ 1
Au moment des règles ☐ 2
Juste après les règles ☐ 3
Au milieu du cycle (12ème, 17ème jour) ☐ 4
Aucun en particulier ☐ 5

Remarques :

PARTIE V

Vos troubles urinaires et digestifs et autres douleurs

Au cours des derniers mois avez-vous eu des :

V1.1 Douleurs en allant à la selle	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V1.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V2.1 Diarrhées	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V2.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V3.1 Constipations	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V3.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V4.1 Alternances Diarrhée/Constipation	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V4.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V5.1 Vomissements	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V5.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V6.1 Gonflements du ventre	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V6.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V7.1 Douleurs intestinales (crampes, coliques)	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V7.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V8.1 Douleurs à l'an	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V8.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V9.1 Impressions d'avoir quelque chose dans l'an	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
rectum	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V9.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V10.1 Envies douloureuses d'aller à la selle	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V10.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non

V11.1 Envies urgentes d'aller à la selle	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V11.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V12.1 Envies fréquentes d'aller à la selle	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V12.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V13.1 Pertes de sang par l'anus	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V13.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V14.1 Envies douloureuses d'aller uriner	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V14.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V15.1 Douleurs lorsque vous urinez	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V15.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V16.1 Envies très pressantes d'aller uriner	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V16.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V17.1 Nécessités d'uriner de très nombreuses fois par jour	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V17.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V18.1 Brûlures lorsque vous urinez	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V18.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V19.1 Présences de sang dans les urines	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V19.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V20.1 Douleurs du flanc (sur le côté entre les côtes et la hanche) ou partie moyenne du dos (douleur lombaire)	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V20.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰

V21.1 Douleurs du bas du dos	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
<u>V21.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V22.1 Douleurs au coccyx ou vers l'arrière	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
<u>V22.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V23.1 Douleurs sciatiques (partant de la fesse jusqu'à la jambe)	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
<u>V23.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐	☐ ⁰
V24.1 Douleurs dans la fesse	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
<u>V24.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V25.1 Douleurs dans la cuisse	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
<u>V25.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V26.1 Douleurs dans les mollets	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
<u>V26.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰

Remarques :

PARTIE VI

Qualité de vie sexuelle

Bien qu'elles soient délicates et personnelles, les questions suivantes sont importantes pour déterminer l'impact de vos symptômes sur votre activité sexuelle. Soyez assurée que vos réponses à ces questions demeureront confidentielles.

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| VI.1. Êtes-vous mariée ou avez-vous actuellement une relation stable avec quelqu'un ? | ☐ 1 | ☐ 0 |
| VI.2. Avez-vous changé de partenaire sexuel au cours des six derniers mois ? | ☐ 1 | ☐ 0 |
| VI.3. Êtes-vous actuellement active sur le plan sexuel ? | ☐ 1 | ☐ 0 |

Si votre réponse est "Oui", passez à la page suivante

Si votre réponse est "Non", répondez aux autres questions de cette page

J'ai répondu "Non" à la question numéro 3. Je ne suis pas active sur le plan sexuel en ce moment parce que:

(Veuillez cocher toutes les cases correspondent à votre situation.)

- | | |
|--|----------------------------|
| a) Je n'ai pas de partenaire en ce moment | ☐ 1 |
| b) Je suis trop fatiguée | ☐ 2 |
| c) Mon partenaire est trop fatigué | ☐ 3 |
| d) Le sexe ne m'intéresse pas | ☐ 4 |
| e) Le sexe n'intéresse pas mon partenaire | ☐ 5 |
| f) J'ai un problème physique qui rend les relations sexuelles difficiles ou inconfortables | ☐ 6 |
| g) Mon partenaire a un problème physique qui rend les relations sexuelles difficiles ou inconfortables | ☐ 7 |
| h) Autres raisons (veuillez préciser) | ☐ 8 |

Veillez remplir cette section si vous êtes active sur le plan sexuel (c'est-à-dire si vous avez répondu "Oui" à la question numéro 3).

Veillez lire attentivement chacune des questions ci-dessous et cocher la case qui correspond le mieux à vos expériences et à vos sentiments relativement au sexe au cours des 4 dernières semaines.

Au cours des 4 dernières semaines:

	Beaucoup	Modérément	Un peu	Pas du tout
VI.4. Les relations sexuelles ont-elles occupé une place importante dans votre vie au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0
VI.5. Avez-vous éprouvé du plaisir lors de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0
VI.6. En général, étiez-vous trop fatiguée pour avoir des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	0	1	2	3
VI.7. Avez-vous éprouvé le désir d'avoir des relations sexuelles avec votre (vos) partenaire(s) au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0
VI.8. Avez-vous constaté une sécheresse vaginale lors de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	0	1	2	3
VI.9. Avez-vous ressenti de la douleur ou de l'inconfort durant la pénétration au cours des 4 dernières semaines ?	0	1	2	3
VI.10. En général, avez-vous éprouvé un Sentiment de satisfaction après vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0

	5 fois ou +	3-4 fois	1-2 fois	jamais
VI.11. Combien de fois avez-vous eu des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0

Bien plus Un peu plus A peu près Moins

	élevée que d'habitude	élevée que d'habitude	la même que d'habitude	élevée que d'habitude
VI.12. Quelle a été la fréquence de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines par rapport à ce qui est habituel pour vous ?	3	2	1	0

	Très satisfaite	Modérément satisfaite	Un peu satisfaite	Pas du tout satisfaite
VI.13. Avez-vous été satisfaite de la fréquence de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0

VI.14. Avez-vous d'autres commentaires ?

PARTIE VII

QUALITE DE VIE-1-

Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois, du fait de votre endométriose...

PARTIE 1

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Avez-vous éprouvé des difficultés à marcher à cause des douleurs ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
2. Avez-vous eu l'impression que vos symptômes réglaient votre vie ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
3. Avez-vous eu des changements d'humeur ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
4. Avez-vous eu l'impression que les autres ne comprenaient pas ce que vous enduriez ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
5. Avez-vous eu l'impression que votre apparence avait changée ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵

PARTIE 2

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Avez-vous été incapable d'assurer des obligations professionnelles à cause des douleurs ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
2. Avez-vous trouvé difficile de vous occuper de votre (vos) enfant(s) ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
3. Vous êtes-vous sentie inquiète à l'idée d'avoir des rapports à cause de la douleur ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
4. Avez-vous eu le sentiment que les médecins pensaient que c'était dans votre tête ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
5. Avez-vous été déçue parce que le traitement ne marchait pas ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
6. Vous êtes-vous sentie déprimée face à l'éventualité de ne pas avoir d'enfants ou d'autres enfants ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵

Remarques :

PARTIE VIII

QUALITE DE VIE-2-

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

VIII .1. Mobilité

Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ☐ ¹

J'ai des problèmes pour me déplacer à pied ☐ ²

Je suis obligé(e) de rester alité(e) ☐ ³

VIII .2. Autonomie de la personne

Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi ☐ ¹

J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ☐ ²

Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ☐ ³

VIII .3. Activités courantes (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ☐ ¹

J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes ☐ ²

Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ☐ ³

VIII .4. Douleurs/gêne

Je n'ai ni douleurs ni gêne ☐ ¹

J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ☐ ²

J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ☐ ³

VIII .5. Anxiété/Dépression

Je ne suis ni anxieux (se) ni déprimé(e) ☐ ¹

Je suis modérément anxieux (se) ou déprimé(e) ☐ ²

Je suis extrêmement anxieux (se) ou déprimé(e) ☐ ³

VIII.6. Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de
santé
aujourd'hui**

Meilleur état de

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Pire état de

santé imaginable

Annexe IV



Endométriose : Douleur et qualité de vie

Etude ENDOQUAL

Auto-questionnaire 2, questionnaire de suivi après traitement

Madame,

Vous avez été prise en charge par nos équipes pour le traitement d'une endométriose, dans ce cadre vous avez accepté de répondre au questionnaire de l'étude ENDOQUAL destiné à évaluer les symptômes et l'impact sur la qualité de vie de cette maladie et mesurer l'efficacité des traitements proposés.

Nous vous remercions d'accepter de répondre de nouveau à notre auto-questionnaire. Il s'agit du questionnaire de suivi après traitement. Ce questionnaire comporte à peu de chose près les mêmes questions que le questionnaire que vous avez déjà rempli avant le début du traitement.

Il est très important de remplir le questionnaire quel que soit le résultat du traitement, c'est à dire même si vous n'éprouvez plus aucun symptôme où au contraire si vous vous sentez encore très gênée ou très angoissée du fait de symptômes persistants.

Lisez attentivement chaque question et choisissez la réponse qui vous semble la plus juste. Il vous sera parfois demandé de ne choisir qu'une seule réponse à certaines questions. Lisez toutes les questions même si vous ne ressentez aucune douleur.

Cette démarche n'est pas obligatoire et repose entièrement sur le volontariat. Les renseignements que vous nous fournissez sont confidentiels et feront l'objet d'un traitement statistique anonyme dans le cadre de l'étude ENDOQUAL.

Avec nos remerciements pour votre collaboration

Dr Pierre Panel (CH Versailles)

Pr Arnaud Fauconnier (CH Poissy-St-Germain)

Hôpital : Versailles =1, Poissy = 2

Nom de naissance (2 premières lettres) : | _ | | _ |

Prénom (première lettre) : | _ |

Code patiente : première lettre prénom ; 2 premières lettres nom : | _ | | _ || _ |

Date de naissance : / / ...19.....

Endométriose : Douleur et qualité de vie

Autoquestionnaire

Merci d'indiquer la date à laquelle vous répondez | _ | _ | jour | _ | _ | mois | _ | _ | _ | _ | année

Quel est le principal problème pour lequel vous aviez été traité pour votre endométriose?

- La douleur ☐ 1
- L'infertilité ☐ 2
- Les saignements ☐ 3
- Autres ☐ 4

.....

.....

.....

.....

.....

Quel traitement avez-vous reçu ?

- Médical ☐ 1
- Chirurgical ☐ 2
- Autre ☐ 3 lequel ?.....

PARTIE I

Votre douleur principale telle que vous en souffrez actuellement

I.1. Décrivez votre douleur principale:

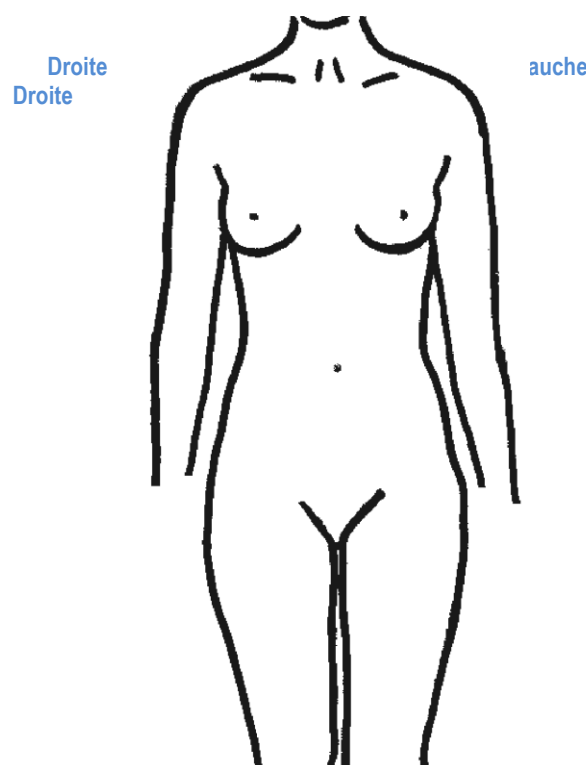
I.2. En vous basant sur les trois derniers mois, reportez par une croix (×) sur l'échelle ci-après l'intensité habituelle de votre douleur ?

Pas de douleur		Douleur maximale imaginable
----------------	--	-----------------------------

I.3. Concernant la douleur dont vous souffrez actuellement, (ou dont vous avez souffert au cours des trois derniers mois) :

Hachurez sur les schémas, la totalité des zones où vous avez ressenti la douleur,
Mettez une croix pour désigner l'endroit où la douleur est ressentie avec le maximum d'intensité (si la douleur est ressentie partout avec la même intensité, ne mettez pas de croix)

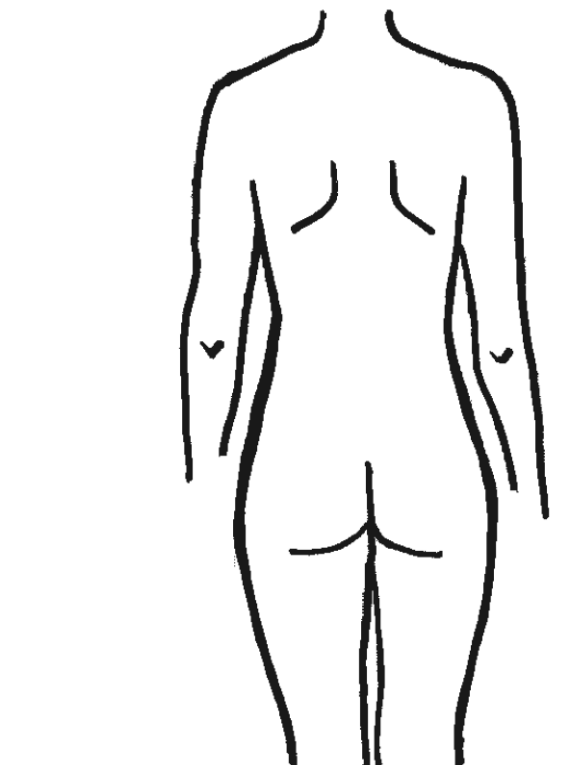
Face



Droite
Droite

gauche

Dos



I.4. Depuis quand souffrez-vous de votre douleur ?

										<u>OU</u> depuis			années
jour			mois			année							

I.5a La douleur dont vous souffrez actuellement est-elle la même que celle qui avait motivé le traitement de votre endométriose :

OUI ☐¹
NON ☐⁰

I.5b. Précisez comment votre douleur a évolué au cours du temps par rapport à l'intervention ou au traitement ? Cochez la situation correspondant le mieux à votre cas :

Votre douleur était présente avant l'opération ou le traitement et vous n'avez **plus de douleurs** actuellement..... ☐¹

Votre douleur était présente avant l'opération ou le traitement et elle est **réapparue après** un certain temps ☐²

Votre douleur était présente avant l'opération ou le traitement et elle a **toujours continué après** ☐³

Vous n'aviez PAS de douleur avant et la douleur est **apparue après** ☐⁴

Vous n'aviez PAS de douleur avant et vous n'avez **pas de douleur actuellement** ☐⁵

I.6. À quel moment votre cycle menstruel, vos douleurs sont-elles maximales ?

Les jours précédant immédiatement les règles ☐ ¹
Au moment des règles ☐ ²
Juste après les règles ☐ ³
Au milieu du cycle (12ème, 17ème jour) ☐ ⁴
Aucun en particulier ☐ ⁵

I.7. En prenant l'exemple du mois passé, pendant combien de jours avez-vous souffert de votre douleur : jours

I.8. Lorsque vous souffrez de vos douleurs, quels médicaments utilisez-vous pour soulager la douleur et pendant combien de temps ? (Citez le nom des médicaments et la quantité maximum utilisée en une journée et la durée du traitement)

Nom du médicament	Quantité par jour	Nombre de jours sur un mois
Exemple : DOLIPRANE	6	4

Remarques :
.....
.....

PARTIE II

Vos douleurs de règles

Veillez répondre aux questions qui suivent même si certaines ont déjà été posées ailleurs

Si vous n'avez pas de règles depuis plus de 3 mois, merci de cocher ici ☐
Et de passer à la partie III du questionnaire.

II.1. Vos règles sont-elles douloureuses?

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| Jamais ou exceptionnellement | ☐ 1 |
| Parfois | ☐ 2 |
| Souvent | ☐ 3 |
| Toujours | ☐ 4 |

II.2. En vous basant sur vos trois ou quatre derniers cycles, reportez par une croix (×) sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne de vos douleurs de règles.

Pas de douleur		Douleur maximale imaginable
----------------	-------------	-----------------------------

II.3. Si vos règles sont actuellement douloureuses, pouvez-vous préciser si :

- | | |
|--|----------------------------|
| Vos règles ont toujours été douloureuses de la même façon | ☐ 1 |
| Vos règles ont d'abord été indolores et le sont devenues secondairement | ☐ 2 |
| Vos règles ont toujours été douloureuses mais se sont aggravées depuis un certain temps ? | ☐ 3 |

II.4. Si les douleurs de règles se sont aggravées ou sont apparues secondairement précisez depuis quand ?

II.5. Combien de jours durent vos douleurs de règles ?

|_|_| jours

II.6. La douleur débute t-elle :

- 1 ou 2 jours **avant** les règles ☐ ¹
- Le 1er jour des règles ☐ ²
- Le 2ème ou 3ème jour des règles ☐ ³
- 1 ou 2 jours **après** les règles ☐ ⁴

II.7. Vos douleurs de règles vous ont-elles récemment obligé à :

	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
II.7.1. Interrompre votre activité professionnelle ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
II.7.2. Limiter vos déplacements ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
II.7.3. Rester allongée ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
II.7.4. Prendre des médicaments pour lutter contre la douleur ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
II.7.5. Consulter un médecin en urgence ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴

II.8. Lorsque vous souffrez de vos douleurs de règles, quels médicaments utilisez-vous pour vous soulager ? (Citez le nom des médicaments et la quantité utilisée en une journée)

Nom du médicament	Quantité par jour
Exemple : DOLIPRANE	6

II.9. Au moment de vos règles, souffrez-vous de douleurs lorsque vous allez à la selle ? (ou immédiatement après)

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| Jamais ou exceptionnellement | ☐ 1 |
| Parfois | ☐ 2 |
| Souvent | ☐ 3 |
| Toujours | ☐ 4 |

II.10. Reportez par une croix sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne des douleurs lorsque vous allez à la selle ?

Pas de douleur		Douleur maximale imaginable
----------------	--	-----------------------------

Remarques :

PARTIE III

Vos douleurs PELVIENNES :

Douleurs localisées au bas du ventre sous le niveau de la ceinture, autres que celles liées aux règles

III.1. Souffrez-vous régulièrement de douleurs localisées au bas du ventre survenant en dehors ou indépendamment des règles ?

OUI ☐ ¹

NON ☐ ⁰

III.2. Si OUI, reportez par une croix (×) sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne de ces douleurs.

Pas de douleur		Douleur maximale imaginable
----------------	--	-----------------------------

III.3. Si OUI, pouvez-vous préciser la date où ces douleurs sont apparues pour la première fois ?

III.4. Si OUI, pouvez-vous préciser à quel moment de votre cycle menstruel ces douleurs surviennent-elles ? (Plusieurs réponses sont possibles)

Les quelques jours précédant les règles

☐ ¹

Les quelques jours suivant les règles

☐ ²

Au milieu du cycle (12^{ème}, 17^{ème} jour)

☐ ³

Survenue irrégulière, par crises sans rapport avec le cycle

☐ ⁴

Les douleurs sont présentes tout au long du cycle

☐ ⁵

Remarques :

PARTIE IV

Douleur et sexualité

Si vous n'avez pas de relations sexuelles actuellement cochez ici ☐ et passez à la partie V.

IV.1. Avez-vous actuellement un partenaire sexuel stable ?

OUI ☐ ¹

NON ☐ ⁰

IV.2. Avez-vous des douleurs au cours des rapports sexuels ? (Ou immédiatement après ceux-ci)

Jamais ou exceptionnellement ☐ ¹

Parfois ☐ ²

Souvent ☐ ³

Toujours ☐ ⁴

IV.3. Reportez par une croix (×) sur l'échelle ci-après l'intensité moyenne des douleurs ressenties lors des rapports sexuels

Pas de douleur		Douleur maximale Imaginable
----------------	------------------------	-----------------------------

IV.4. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, à quelle DATE ces douleurs sont-elles apparues ?

IV.5. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, s'agit-il de douleurs ressenties :

Seulement au début ☐ ¹

Pendant tout le rapport ☐ ²

Après le rapport seulement ☐ ³

Pendant et après le rapport ☐ ⁴

IV.6. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, s'agit-il de douleurs :

Lors de l'intromission seulement ☐ ¹

De douleurs ressenties lors de la pénétration, profonde seulement ☐ ²

Les deux ☐ ³

De douleurs mal précisées ☐ ⁴

IV.7. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, les ressentez-vous ?

- Dans certaines positions seulement ☐ 1
Dans toutes les positions ☐ 2
C'est variable d'une fois à l'autre ☐ 3

IV.8. Si vous avez des douleurs lors des rapports sexuels, de quelle manière ces douleurs retentissent-elles sur les rapports ?

- Les douleurs ne gênent pas les rapports ☐ 1
Les douleurs gênent les rapports mais n'obligent pas à les interrompre ☐ 2
Les douleurs obligent parfois à interrompre le rapport ☐ 3
Les rapports sont impossibles à cause de la douleur ☐ 4

IV.9. À quel moment votre cycle menstruel, vos douleurs de rapport sexuel sont-elles maximales ?

- Les jours précédant immédiatement les règles ☐ 1
Au moment des règles ☐ 2
Juste après les règles ☐ 3
Au milieu du cycle (12ème, 17ème jour) ☐ 4
Aucun en particulier ☐ 5

Remarques :

PARTIE V
Vos troubles urinaires et digestifs et autres douleurs

Au cours des derniers mois avez-vous eu des :

V1.1 Douleurs en allant à la selle	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V1.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V2.1 Diarrhées	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V2.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V3.1 Constipations	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V3.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V4.1 Alternances Diarrhée/Constipation	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V4.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V5.1 Vomissements	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V5.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V6.1 Gonflements du ventre	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V6.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V7.1 Douleurs intestinales (crampes, coliques)	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V7.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V8.1 Douleurs à l'anus	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V8.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V9.1 Impressions d'avoir quelque chose dans l'anus ou dans le rectum	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V9.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V10.1 Envies douloureuses d'aller à la selle	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
<u>V10.2 SI OUI</u> est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non

V11.1 Envies urgentes d'aller à la selle	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V11.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V12.1 Envies fréquentes d'aller à la selle	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V12.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V13.1 Pertes de sang par l'anus	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V13.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V14.1 Envies douloureuses d'aller uriner	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V14.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V15.1 Douleurs lorsque vous urinez	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V15.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V16.1 Envies très pressantes d'aller uriner	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V16.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V17.1 Nécessités d'uriner de très nombreuses fois par jour	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V17.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V18.1 Brûlures lorsque vous urinez	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V18.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V19.1 Présences de sang dans les urines	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V19.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰
V20.1 Douleurs du flanc (sur le côté entre les côtes et la hanche) ou partie moyenne du dos (douleur lombaire)	Pas du tout ☐ ¹	Un Peu ☐ ²	Modérément ☐ ³	Beaucoup ☐ ⁴
V20.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui ☐ ¹	Non ☐ ⁰

V21.1 Douleurs du bas du dos	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V21.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V22.1 Douleurs au coccyx ou vers l'arrière	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V22.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V23.1 Douleurs sciatiques (partant de la fesse jusqu'à la jambe)	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V23.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V24.1 Douleurs dans la fesse	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V24.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V25.1 Douleurs dans la cuisse	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V25.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰
V26.1 Douleurs dans les mollets	Pas du tout	Un Peu	Modérément	Beaucoup
	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴
V26.2 SI OUI est-ce plus important pendant vos règles			Oui	Non
			☐ ¹	☐ ⁰

Remarques :

PARTIE VI

Qualité de vie sexuelle

Bien qu'elles soient délicates et personnelles, les questions suivantes sont importantes pour déterminer l'impact de vos symptômes sur votre activité sexuelle. Soyez assurée que vos réponses à ces questions demeureront confidentielles.

- | | Oui | Non |
|---|----------------------------|----------------------------|
| VI.1. Êtes-vous mariée ou avez-vous actuellement une relation stable avec quelqu'un ? | ☐ 1 | ☐ 0 |
| VI.2. Avez-vous changé de partenaire sexuel au cours des six derniers mois ? | ☐ 1 | ☐ 0 |
| VI.3. Êtes-vous actuellement active sur le plan sexuel ? | ☐ 1 | ☐ 0 |

Si votre réponse est "Oui", passez à la page suivante

Si votre réponse est "Non", répondez aux autres questions de cette page

J'ai répondu "Non" à la question numéro 3. Je ne suis pas active sur le plan sexuel en ce moment parce que:

(Veuillez cocher toutes les cases correspondent à votre situation.)

- | | |
|--|----------------------------|
| a) Je n'ai pas de partenaire en ce moment | ☐ 1 |
| b) Je suis trop fatiguée | ☐ 2 |
| c) Mon partenaire est trop fatigué | ☐ 3 |
| d) Le sexe ne m'intéresse pas | ☐ 4 |
| e) Le sexe n'intéresse pas mon partenaire | ☐ 5 |
| f) J'ai un problème physique qui rend les relations sexuelles difficiles ou inconfortables | ☐ 6 |
| g) Mon partenaire a un problème physique qui rend les relations sexuelles difficiles ou inconfortables | ☐ 7 |
| h) Autres raisons (veuillez préciser) | ☐ 8 |

Veillez remplir cette section si vous êtes active sur le plan sexuel (c'est-à-dire si vous avez répondu "Oui" à la question numéro 3).

Veillez lire attentivement chacune des questions ci-dessous et cocher la case qui correspond le mieux à vos expériences et à vos sentiments relativement au sexe au cours des 4 dernières semaines.

Au cours des 4 dernières semaines:

	Beaucoup	Modérément	Un peu	Pas du tout
VI.4. Les relations sexuelles ont-elles occupé une place importante dans votre vie au cours des 4 dernières semaines ?	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
VI.5. Avez-vous éprouvé du plaisir lors de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
VI.6. En général, étiez-vous trop fatiguée pour avoir des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
VI.7. Avez-vous éprouvé le désir d'avoir des relations sexuelles avec votre (vos) partenaire(s) au cours des 4 dernières semaines ?	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
VI.8. Avez-vous constaté une sécheresse vaginale lors de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
VI.9. Avez-vous ressenti de la douleur ou de l'inconfort durant la pénétration au cours des 4 dernières semaines ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
VI.10. En général, avez-vous éprouvé un sentiment de satisfaction après vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
	5 fois ou +	3-4 fois	1-2 fois	jamais
VI.11. Combien de fois avez-vous eu des relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0
	Bien plus élevée que d'habitude	Un peu plus élevée que d'habitude	A peu près la même que d'habitude	Moins élevée que d'habitude
VI.12. Quelle a été la fréquence de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines	☐ 3	☐ 2	☐ 1	☐ 0

par rapport à ce qui est habituel pour vous ?

	Très satisfaite	Modérément satisfaite	Un peu satisfaite	Pas du tout satisfaite
VI.13. Avez-vous été satisfaite de la fréquence de vos relations sexuelles au cours des 4 dernières semaines ?	3	2	1	0

VI.14. Avez-vous d'autres commentaires ?

PARTIE VII

QUALITE DE VIE-1-

Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois, du fait de votre endométriose...

PARTIE 1

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Avez-vous éprouvé des difficultés à marcher à cause des douleurs ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
2. Avez-vous eu l'impression que vos symptômes réglaient votre vie ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
3. Avez-vous eu des changements d'humeur ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
4. Avez-vous eu l'impression que les autres ne comprenaient pas ce que vous enduriez ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
5. Avez-vous eu l'impression que votre apparence avait changée ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵

PARTIE 2

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Toujours
1. Avez-vous été incapable d'assurer des obligations professionnelles à cause des douleurs ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
2. Avez-vous trouvé difficile de vous occuper de votre (vos) enfant(s) ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
3. Vous êtes-vous sentie inquiète à l'idée d'avoir des rapports à cause de la douleur ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
4. Avez-vous eu le sentiment que les médecins pensaient que c'était dans votre tête ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
5. Avez-vous été déçue parce que le traitement ne marchait pas ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵
6. Vous êtes-vous sentie déprimée face à l'éventualité de ne pas avoir d'enfants ou d'autres enfants ?	☐ ¹	☐ ²	☐ ³	☐ ⁴	☐ ⁵

Remarques :

PARTIE VIII

QUALITE DE VIE-2-

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

VIII.1. Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ☐¹
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied ☐²
- Je suis obligé(e) de rester alité(e) ☐³

VIII.2. Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi ☐¹
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ☐²
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ☐³

VIII.3. Activités courantes (*exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ☐¹
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes ☐²
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ☐³

VIII.4. Douleurs/gêne

- Je n'ai ni douleurs ni gêne ☐¹
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ☐²
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ☐³

VIII.5. Anxiété/Dépression

- Je ne suis ni anxieux (se) ni déprimé(e) ☐¹
- Je suis modérément anxieux (se) ou déprimé(e) ☐²
- Je suis extrêmement anxieux (se) ou déprimé(e) ☐³

VIII.6. Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de
Santé
Aujourd'hui**

Meilleur état de

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Pire état de

santé imaginable

PARTIE IX

Suivi après traitement

IX. 1. Cochez la réponse décrivant au mieux comment sont **actuellement** vos symptômes (douleurs ou autres), **en comparaison a ce qu'ils étaient avant le traitement** ?

1. Beaucoup mieux ☐¹
2. Mieux ☐²
3. Légèrement mieux ☐³
4. Pas de changement ☐⁴
5. Légèrement moins bien ☐⁵
6. Moins bien ☐⁶
7. Beaucoup moins bien ☐⁷

IX. 2. Souffrez-vous **actuellement** des mêmes symptômes que ceux qui ont motivé le traitement de votre endométriose ? **OUI** ☐₁ **NON** ☐₀

IX. 3. Si oui, depuis quand les symptômes sont-ils réapparus ?

| | | **OU** depuis mois
 jour mois année

IX. 4. Avez-vous été **(ré)opérée** pour votre problème d'endométriose depuis le dernier questionnaire ? **OUI** ☐₁ **NON** ☐₀

IX. 5. Si **OUI** quel(s) a(ont) été la(les) date(s) de ré intervention ?

| | |
 jour mois année

IX. 6. Si **oui**, précisez de quelle intervention il s'agit :

.....

IX.7. Prenez-vous actuellement des médicaments spécifiques pour traiter votre endométriose ? **OUI** ☐₁ **NON** ☐₀

IX. 8. Si **OUI**, pourriez vous préciser le **nom** du (des) médicament(s), la **quantité de la prise par Jour**, ainsi que la **date du début** de ce traitement ?

NOM du Médicament	Posologie	DATE de début
Exemple : SURGESTONE 500	1 comprimé par jour	10 12 2012
		 jour mois année
		 jour mois année
		 jour mois année

IX. 9. En comparaison avec ce qu'ils étaient avant, diriez vous que :

9.1 vos symptômes gynécologiques actuels sont :

Non concernée ☐ 0
Guéris..... ☐ 1
Améliorés..... ☐ 2
Persistants ☐ 3
Aggravés ☐ 4

9.2 vos symptômes urinaires actuels sont :

Non concernée ☐ 0
Guéris..... ☐ 1
Améliorés..... ☐ 2
Persistants ☐ 3
Aggravés ☐ 4

9.3 vos symptômes digestifs actuels sont :

Non concernée ☐ 0
Guéris..... ☐ 1
Améliorés..... ☐ 2
Persistants ☐ 3
Aggravés ☐ 4

9.4 vos symptômes sexuels actuels sont :

Non concernée ☐ 0
Guéris..... ☐ 1
Améliorés..... ☐ 2
Persistants ☐ 3
Aggravés ☐ 4

9.5 vos symptômes généraux actuels sont :

Non concernée ☐ 0
Guéris..... ☐ 1
Améliorés..... ☐ 2
Persistants ☐ 3
Aggravés ☐ 4

IX. 10. Cochez la case correspondant à votre **niveau de satisfaction** vis-à-vis du **traitement de votre endométriose** ?

- Entièrement satisfait..... ☐¹
 Plutôt satisfait..... ☐²
 Neutre..... ☐³
 Plutôt insatisfait..... ☐⁴
 Totalement insatisfait..... ☐⁵

IX. 11. S'il était possible de remonter le temps, seriez-vous toujours d'accord pour ce traitement ?

- Non ☐⁰
 - Oui ☐¹
 - Ne sait pas ☐²

IX. 12. Avez-vous présenté une ou plusieurs **complications** au cours ou après **votre traitement** ?

OUI ☐₁ **NON** ☐₀

Si oui, la(les)quelle(s) ? :.....

IX. 13. Avez-vous eu des **effets secondaires** au cours ou après votre **traitement** ?

OUI ☐₁ **NON** ☐₀

Si oui, le(s)quel(s) ? :.....

IX. 14. Avez-vous été (ré)hospitalisée ou (ré)opérée depuis votre traitement pour une **complication (ou effets secondaires)** ? **OUI** ☐₁ **NON** ☐₀

Si oui, précisez de quoi il s'agit (ou joindre un compte rendu) :.....

IX. 15. Souffrez vous de **nouveaux symptômes** (les nouveaux symptômes = symptômes que vous ne présentiez pas avant la chirurgie ou le traitement) ?

	Non, <u>pas du tout</u>	Oui, <u>Mineurs</u>	Oui, <u>Majeurs</u>
15.1 Symptômes gynécologiques	☐ ⁰	☐ ¹	☐ ²
Précisez le(s)quel(s) :			
15.2 Symptômes urinaires	☐ ⁰	☐ ¹	☐ ²
Précisez le(s)quel(s) :			
15.3 Symptômes digestifs	☐ ⁰	☐ ¹	☐ ²
Précisez le(s)quel(s) :			
15.4 Symptômes sexuels	☐ ⁰	☐ ¹	☐ ²
Précisez le(s)quel(s) :			
15.5 Symptômes généraux	☐ ⁰	☐ ¹	☐ ²
Précisez le(s)quel(s) :			
15.6 Autres symptômes	☐ ⁰	☐ ¹	☐ ²
Précisez le(s)quel(s) :			

PARTIE X

■ X.1. **Avez-vous été enceinte** depuis le premier questionnaire

0) Non 1) Oui

X.2. **SI OUI**, **Date des dernières règles**

X.3. **La grossesse était-elle recherchée ?**

0) Non 1) Oui

X.4. *Si oui,*

Quel a été le délai nécessaire pour concevoir ? ans mois

X.5. Est – elle survenue après une période de **contraception** ?

0) Non 1) Pilule 2) Stérilet 3) Autre

X.6. **A-t- elle été induite ?**

0) Non 1) Gonadostimulines 2) Clomid 3) Autre

X.7. S'agit-il d'une **Assistance Médicale à la Procréation (AMP)**

0) Non 1) FIV 2) ICSI 3) autre

X.8. **Issue de cette grossesse :**

1) Accouchement 2) Césarienne 3) Fausse- couche 4) FIV
5) G.E.U. 6) Grossesse en cours 7) IMG

X.9. S'agit-il d'une grossesse gémellaire ?

0) Non 1) Oui

X.10. S'agit-il d'une grossesse supérieure à 2 ?

0) Non 1) Oui

■ **. Si grossesse terminée**

X.11. **Date de fin** de cette grossesse

X.12. **Lieu de fin** de cette grossesse (en clair)

X.13. **Durée** de cette grossesse (en semaines)

X.14. **Sexe de l'enfant**

1) garçon 2) Fille

X.15. **Poids** à la naissance (en grammes)

■ **Si pas de nouvelle grossesse**

X.16. Une nouvelle **grossesse est-elle désirée** dans l'avenir?
0) Non 1) Oui

X.17. Une nouvelle **grossesse est-elle actuellement recherchée** ?
0) Non 1) Oui

X.18. **Si oui,**

Depuis combien de temps ? ans mois

X.19. Après une période de **contraception**
0) Non 1) pilule 2) Stérilet 3) autre

X.20. **Traitement** en vue d'obtenir une grossesse
0) Non 1) Oui

X.21. Si oui, lequel (en clair)
.....
.....

■ **Si programme de FIV en cours**

X.22. Date de la 1^{ère} consultation
pour une demande de FIV (ou depuis la
dernière grossesse)

X.23. Date de la 1^{ère} FIV
(ou depuis la dernière grossesse)

X.24. Nb. **total** de tentatives effectuées (ou depuis la
dernière grossesse)

■ **X.25. Contraception actuelle**

- | | | |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1) Aucune | 1) Pilule oestroprogestative | 2) Micropilule progestative |
| 3) Progestatif oral | 4) Stérilet au cuivre | 5) Progestasert® |
| 6) Miréna® | 7) Stérilisation tubaire | 8) Préservatifs |

Si pilule, préciser le nom
.....

Titre : Intérêt et propriétés du *Sexual Activity Questionnaire* (SAQ) pour la mesure de la fonction sexuelle dans la prise en charge thérapeutique des patientes souffrant d'endométriose.

Mots clés : Endométriose, questionnaire, fonction sexuelle

Résumé :

L'endométriose est une pathologie chronique bénigne touchant de 5 à 10% des femmes en période d'activité génitale. Elle est responsable de symptômes douloureux et d'une altération de la qualité de vie sexuelle. L'évaluation de la fonction sexuelle de ces femmes est un élément essentiel de la prise en charge. Elle passe par l'utilisation de critères de jugement rapportés par les patients ou *Patient Reported Outcome* (PRO), tels que des questionnaires. Les questionnaires d'évaluation de la fonction sexuelle habituellement utilisés sont hétérogènes et n'ont pas été validés dans cette population. Ce travail de Thèse s'est intéressé au Sexual Activity Questionnaire (SAQ), un questionnaire développé initialement pour évaluer l'effet d'un traitement antihormonal chez les patientes à risque de développer un cancer du sein. Le SAQ avait ensuite été utilisé pour évaluer l'efficacité de la chirurgie de l'endométriose mais n'avait pas été validé dans cette population spécifique.

Nous avons évalué les propriétés psychométriques du SAQ selon les critères COSMIN tels que la validité de construit, la consistance interne et la sensibilité au changement. La validité psychométrique du SAQ a été confirmée dans une cohorte observationnelle de patientes souffrant d'endométriose et prises en charge par traitement médical et/ou chirurgical. Le caractère unidimensionnel du SAQ dans cette population a permis de calculer un score SAQ par sommation des 10 items (score de 0 à 30, 30 étant la meilleure fonction sexuelle). Le SAQ présentait une bonne sensibilité au changement en cas de traitements chirurgicaux. Enfin, nous avons déterminé une « différence cliniquement importante » (*Minimal Clinical Important Difference* (MCID)) pour le score SAQ de 2,2.

Nous avons ensuite utilisé le SAQ dans une étude évaluant l'influence des traitements par macroprogestatifs sur la fonction sexuelle des femmes atteintes d'endométriose. Le score SAQ était significativement inférieur

après traitement dans le groupe de patientes recevant un macroprogestatif témoignant d'une altération de la fonction sexuelle chez ces patientes avant ajustement (moyenne : $15,5 \pm 6,3$ versus $18,3 \pm 6,2$; $p=0,03$) et après ajustement (taille d'effet ajusté $-0,44$ (intervalle de confiance à 95% $-0,86$, $-0,02$), $p=0,04$) malgré une amélioration de la dyspareunie après traitement (moyenne de l'Échelle visuelle analogique : 45 ± 29 vs 28 ± 29 , $p<0,001$). Les traitements par macroprogestatifs étaient associés à des valeurs plus basses pour 2 items du SAQ : plaisir ($1,8 \pm 0,8$ vs $2,2 \pm 0,9$, $p=0,02$) et satisfaction avec la fréquence des rapports ($1,2 \pm 1,2$ vs $1,8 \pm 1,1$, $p=0,02$).

Nous avons enfin, réalisé une revue systématique sur 20 ans produisant une description précise, grâce aux critères COSMIN, des propriétés psychométriques de tous les questionnaires sexuels utilisés dans le domaine de l'endométriose. Cette évaluation rigoureuse des qualités et les défauts des différents PRO disponibles permettra de mieux choisir les outils de mesure de la fonction sexuelle dans les futurs travaux de recherche dans ce domaine. Il en ressort que le SAQ est un outil de choix pour l'évaluation du traitement chirurgical, un des axes majeurs de la prise en charge de l'endométriose. Le FSFI présente un caractère multidimensionnel et permet d'étudier plus précisément certains sous-domaines de la fonction sexuelle tels que le désir, l'excitation, la lubrification, l'orgasme, la satisfaction.

En conclusion, le SAQ est maintenant validé pour l'évaluation de la fonction sexuelle des patientes souffrant d'endométriose. La détermination d'une MCID fait de lui un outil particulièrement utile en pratique clinique et en recherche. Son utilisation a permis de montrer l'altération de la fonction sexuelle liée à la prise de macroprogestatifs. Parmi les différents questionnaires disponibles le SAQ se démarque avec des propriétés de mesures de grande qualité qui font de lui un candidat potentiel pouvant être intégré dans un ensemble d'outils de mesure recommandés pour le soin et la recherche.

Title: Interest and properties of the Sexual Activity Questionnaire (SAQ) for the measurement of sexual function in the therapeutic management of patients suffering from endometriosis

Keywords : endometriosis, sexual function, questionnaire

Abstract:

Endometriosis is a benign chronic pathology affecting 5 to 10% of women during their genital period. It is responsible of painful symptoms and impaired quality of sexual life. The evaluation of the sexual function of these women is a key element of the management. It requires the use of Patient Reported Outcome (PRO), such as questionnaires. Sexual function questionnaires usually used are heterogeneous and have not been validated in this specific population. This thesis focused on the Sexual Activity Questionnaire (SAQ), a questionnaire originally developed to assess the effect of antihormonal treatment in patients at risk of developing breast cancer. The SAQ had subsequently been used to evaluate the efficacy of endometriosis surgery but had not been validated in this specific population.

We assessed the psychometric properties of the SAQ according to COSMIN criteria such as construct validity, internal consistency, and responsiveness. The psychometric validity of the SAQ was confirmed in an observational cohort of patients with endometriosis managed by medical and/or surgical treatment. The unidimensional nature of the SAQ in this population made it possible to calculate an SAQ score by summing the 10 items (score from 0 to 30, 30 being the best sexual function). The responsiveness of the SAQ was good in the context of surgical treatments. Finally, we determined a minimal clinical important difference (MCID) for the SAQ score of 2.2.

We then used the SAQ in a study evaluating the influence of high dose progestins treatments on sexual function in women with endometriosis. The SAQ score was significantly lower after treatment in the group of patients

receiving high dose progestins, indicating an impairment of sexual function in these patients before adjustment (mean: 15.5 ± 6.3 versus 18.3 ± 6.2 ; $p=0.03$) and after adjustment (adjusted effect size -0.44 (95% confidence interval -0.86 , -0.02), $p=0.04$) despite an improvement of dyspareunia after treatment (mean: 45 ± 29 versus 28 ± 29 , $P<0,001$).

High dose progestins treatments were associated with lower sub-scores for 2 items: pleasure (1.8 ± 0.8 vs 2.2 ± 0.9 , $p=0.02$) and satisfaction with frequency of intercourse (1.2 ± 1.2 vs 1.8 ± 1.1 , $p=0.02$).

Finally, we performed a systematic review over 20 years to assess a detailed description, using COSMIN criteria, of the psychometric properties of all sexual questionnaires used in the field of endometriosis. This rigorous evaluation of the qualities and shortcomings of the different PROs available will allow for a better choice of tools for measuring sexual function in future research in this field. The results show that the SAQ is a great tool for the evaluation of surgical treatment, one of the major axes of endometriosis management. The FSFI is multidimensional and allows to study more precisely some sub-areas such as desire, arousal, lubrication, orgasm and satisfaction.

In conclusion, the SAQ is now validated for the evaluation of sexual function in patients with endometriosis. The determination of a MCID makes it very useful for clinical practice and for research. Its use has made it possible to show alteration of sexual function associated to the use of high dose progestins. Among different questionnaires available, the SAQ stands out with high quality measurement properties that make it a potential candidate to be integrated in a core outcomes measures recommended for care and research.

4 avenue des Sciences, 91190 Gif sur Yvette, France